Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Max Schwab

IMMUNOLOGIE WACHSENDER EUTHYREOTER STRUMEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Erhard Hiller
aus Stuttgart

1966

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im
Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Max S c h w a b

I M M U N O L O G I E W A C H S E N D E R E U T H Y R E O T E R S T R U M E N

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Erhard H i l l e r
aus Stuttgart

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

Referent: Priv.Doz. Dr. med. Hermann M i c h e l

Korreferent: Professor Dr. med., Dr. sc.h.c., Dr. med. vet.h.c., Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. Kreß

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 7. September 1966

Inhaltsübersicht

I Einleitung und Fragestellung

1) Einleitung S. 1

2) Die Klinik wachsender euthyreoter Strumen S. 2

3) Die Serologie als diagnostisches Hilfsmittel dieser klinischen Erscheinungsformen S. 6

a) Natur der Schilddrüsenantigene und -Antikörper S.6

b) Nachweismethoden S. 7

c) Klinischer Aussagewert der Schilddrüsen-Immunologie S. 8

d) Therapeutische Beeinflußbarkeit der Serologie S.13

e) Prognostische Rückschlüsse S. 15

f) Fragestellung S. 16

II Eigene Untersuchungen

1) Patientengut S. 17

2) Untersuchungsmethoden S. 18

a) Passive Haemagglutinationsreaktion S. 19

b) Latex-Test S. 20

c) Komplementbindungsreaktion S. 21

3) Untersuchungsergebnisse S. 23

a) Hauptgruppe S. 24

1.) Patienten mit negativem AK-Befund S. 24
2.) Patienten mit niedrigem AK-Befund S. 26
3.) Patienten mit mittlerem AK-Befund S. 27
4.) Patienten mit hohem AK-Befund S. 29

b) Auswertung der Ergebnisse S. 33

1. Verteilung der einzelnen serologischen Tests und deren Titerwerte S. 33
2. Verteilung der Titerhöhen S. 34
3. Geschlechtsverteilung S. 34
4. Altersverteilung S. 34

c) Kontrollgruppe S. 35

d) Vergleich von Haupt- und Kontrollgruppe S. 35

4) Differentialdiagnostischer Aussagewert S. 36

5) Verlaufskontrollen S. 41

a) Stationäres Verhalten S. 41

b) Titeranstieg S. 42

c) Beziehung zwischen TSH und Antikörpertiter S. 44

1.) bei thyreostatischer Behandlung S. 44
2.) bei Störungen des Menstruationszyklus S. 44
3.) nach Schwangerschaftseintritt S. 45

III. Diskussion S. 46

IV. Zusammenfassung S. 52

V. Literatur S. 55

VI. Lebenslauf S. 60

Einleitung:

Der Nachweis präzipitierender Antikörper im Serum von Patienten mit chronischer Thyreoiditis durch ROITT, DONIACH, CAMBPELL und HUDSON (1956) in England sowie durch WITEBSKY, ROSE, PAINE und EGAN (1957) in den USA führte zu weiteren serologischen Untersuchungen, die zeigten, daß es sich bei den präzipitierenden Serumeiweißkörpern um Autoantikörper gegen ein Auto-Antigen in der menschlichen Schilddrüse, das Thyreoglobulin, handelt. Auf Grund dieser Tatsachen wurde die bisher ungeklärte Erkrankung in die Gruppe der Autoaggressionskrankheiten eingeordnet.

Mit der Verfeinerung der Methoden konnten in den folgenden Jahren nicht nur bei der chronischen Thyreoiditis sondern auch bei anderen entzündlichen und nicht entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen Autoantikörper nachgewiesen werden. Es tauchte dabei die Frage auf, ob diese Auto-Antikörper primär einen entzündlichen Prozess in der Schilddrüse auszulösen vermögen, oder ob sie als ein sekundäres Phänomen anzusehen sind. Im letzteren Fall ist der Kontakt des Antigens mit dem antikörperproduzierenden Gewebe eine Voraussetzung. Das ist zum Beispiel bei chirurgischen Eingriffen, destruierenden Schilddrüsenprozessen und nach Strahlenschädigung der Drüse der Fall, wenn plötzlich eine metabolisch entstandene Verbindung oder ein organfixiertes Hormon, hier das Thyreoglobulin, in den Kreislauf kommt und für den Organismus dann "körperfremd" wirkt. Es wird heute vorwiegend angenommen, daß die entzündlichen Erscheinungen nicht unmittelbar durch die zirkulierenden Antikörper hervorgerufen werden (ROITT u. DONIACH, 1958), sondern daß die Antikörper, deren Nachweishäufigkeit mit der Krankheitsdauer der Thyreoiditis zunimmt, eine sekundäre Erscheinung darstellen und den Grad der Autoimmunisation anzeigen.

Der Nachweis von Autoantikörpern Schilddrüsenkranker ist für die Diagnostik und differentialdiagnostische Abgrenzung der chronischen Thyreoiditis vom Typ HASHIMOTO von großer Wichtigkeit.

Die Klinik der wachsenden euthyreoten Struma

Da zahlreiche Untersuchungen bei ätiologisch verschiedenen entzündlichen und nicht entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen einen Antikörpernachweis ergaben, wurde darangedacht, auch Bilder mit der Klinik einer "wachsenden euthyreoten Struma" hier serologisch zu charakterisieren.

Die euthyreote Struma bietet wenige hervorstechende klinische Merkmale im Hinblick auf funktionelle Schilddrüsensymptome. Neben den rein mechanischen Beschwerden ist das Organ häufig recht großen Volumenschwankungen unterworfen, die weitgehend von der jeweiligen funktionellen Inanspruchnahme des Organs, sowie von ihrer Durchblutungsgröße abhängen. Das zeigt sich auch im subjektiven Beschwerdenbild. Fast alle Strumenträger klagen über einen wechselnden, sie beängstigenden Druck am Hals, der bei Erregung stärker wird (BANSI, 1955)

Von diesen funktionell bedingten Volumenschwankungen sind die wachsenden oder proliferierenden euthyreoten Strumen abzugrenzen, deren Wachstum entzündlich und nicht entzündlich sein kann.

a) Entzündliche Ursache: Das klinische Bild der auf entzündlicher Basis wachsenden Strumen ist dadurch gekennzeichnet, daß eine teilweise schon über Jahre bestehende euthyreote Struma konstant an Größe zunimmt. Dies geschieht in vielen Fällen schleichend und ohne stärkere Beschwerden, so daß die Konsultation eines Arztes erst

Monate später erfolgt (HEIMPEL u. MÜLLER, 1963). Es ist jedoch auch eine subakute bis akute Verlaufsform des Wachstums möglich. Es kommt dann zu Spontanschmerzen und Fieber. Im Gegensatz dazu wird bei der chronischen Form vor allem über Druck- und Engegefühl im Bereich des Halses geklagt. Hier findet lediglich die auf entzündlicher Grundlage wachsende euthyreote Struma Berücksichtigung, so daß allgemein die Bezeichnung Strumitis gebraucht wird (LABHART, 1957). In der angelsächsischen Literatur ist häufiger von Thyreoiditis die Rede, auch wenn die Entzündung sich auf eine bereits vorhandene Struma aufgepfropft hat, während die deutsche Nomenklatur hierfür den Begriff Strumitis wählt.

Pathologisch anatomisch findet man häufig kleine, fleckförmige Herde mit lymphocytären und plasmazellulären Infiltrationen, die bei dem entzündlichen Endzustand, der Strumalymphomatosa (HASHIMOTO) diffus die ganze Drüse durchsetzen (HEIMPEL u. MÜLLER, 1963).

Wenn man den Endzustand einer unbehandelten, entzündlich wachsenden euthyreoten Struma mit der 1912 von HASHIMOTO erstmals beschriebenen Thyreoiditis identifiziert, dann sind bei der wachsenden euthyreoten Struma Ergebnisse der Funktionsproben und Serumuntersuchungen zu erwarten, die zwischen denen einer einfachen Struma euthyreotica und der Struma lymphomatosa (HASHIMOTO) liegen sollten:

1) Entzündungszeichen: Falls es sich nicht um eine subakute Verlaufsform handelt, fehlen meist entzündliche Allgemeinreaktionen. Fieber und Leukocytose werden ebenfalls vermißt (HEIMPEL u. MÜLLER, 1963).

2) Typisch ist oft der pathologische Ausfall der Serumlabilitätsproben (ROITT, DONIACH, CAMPBELL), 1956). Das Serumeiweißbild zeigt einen Anstieg der Gammaglobulinfraktion wie bei einer chronischen Entzündung (DONIACH

[illegible] ROITT, 1957); bei der subakuten Form ist häufig eine Vermehrung der [illegible]-Globuline vorhanden (SKILLERN [illegible], 1958). Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist anfänglich erhöht (BANSI, 1955), sie normalisiert sich jedoch in der subakuten Verlaufsform wieder (DONIACH, HUDSON, ROITT, 1960).

[illegible]) Die Werte für das proteingebundene Serumjodid liegen meist im unteren Bereich der Norm (HEIMPEL u. MÜLLER, 1963). Im [illegible] kommt es infolge der Schädigung des Schilddrüsenparenchyms oft zu niedrigen Jodaufnahmewerten, die sich durch TSH-Aktivierung häufig ausgleichen lassen (BANSI, 1961).

[illegible]) Der Grundumsatz wurde häufig etwas erniedrigt gefunden, bei längeren Bestehen treten meist nur geringfügige klinische Symptome einer Hypothyreose auf (HEIMPEL u. MÜLLER, 1963).

b) Andere Wachstumsursachen: Unter den Begriff der wachsenden euthyreoten Struma fallen auch solche Krankheitsbilder, bei denen die entzündliche Komponente neben einer anderen auslösenden Ursache eine sekundäre Begleiterscheinung darstellt:

1) Das Hyperthyreoid, 1959 von HORST beschrieben, steht unter diesen Wachstumsursachen an erster Stelle. Es wird meist bei Patienten beobachtet, die mit der Diagnose einer leichten Hyperthyreose, einer sog. vegetativen Dystonie, einer Neurose mit hyperthyreoiden Zügen, einer vegetativen Labilität oder allgemeiner Asthenie überwiesen werden und die bei Isotopendiagnostik größtenteils keinen einheitlichen Befund ergeben. Die ^{131}J-Aufnahmewerte liegen oberhalb des Normalbereiches, die Werte für das proteingebundene, markierte Serumjodid sind normal, eher etwas niedrig (HORST, 1959). Bei etwa der Hälfte der Patienten kommt es zu Schilddrüsenvergrößerungen. Als wesentliche subjektive Beschwerden werden Herzsen-

sationen und Palpitationen, Druck- oder Globusgefühl in der Gegend des Schilddrüsenisthmus lokalisiert, Schweißausbrüche und kalte Hände und Füße angegeben. Beim Hyperthyreoid handelt es sich nicht um Schilddrüsenfunktionsstörungen mit eigenem Krankheitswert, sondern um eine passagere Funktionsänderung im Rahmen von Störungen des autonomen Nervensystems (HORST, 1959; KLEIN, 1960; FREYSCHMIDT, 1963).

2) Eine weitere Wachstumsursache kann in einer Störung der Jodisation, d.h. in einer fehlerhaften Überführung des anorganischen Jodes in organische Bindung, mit resultierender Hypothyreose liegen. Bei dieser Jodfehlverwertungsstruma wird in der Schilddrüse ein nicht vollwertiges Hormon gebildet. Die Schilddrüse wird dann durch vermehrte TSH-Ausscheidung größer.

3) Die thyreostatische Therapie kann durch das Bremsen der Ausschüttung von Schilddrüsenhormon und die gegenregulatorisch hervorgerufene vermehrte TSH-Inkretion ebenfalls nicht selten zu dem Bild der wachsenden euthyreoten Struma führen (PITT-RIVERS, TROTTER, 1964).

4) Zum klinischen Bild der wachsenden euthyreoten Struma gehört noch das Schilddrüsen-Adenom, das auf Grund von thyreoiditischen, malignen oder cystischen Prozessen oder von Blutungen in die Cyste an Größe zunehmen kann.

Schilddrüsenserologie als Hilfsmittel obiger klinischer Erscheinungsformen:

a) Natur der Schilddrüsenantigene und -antikörper

Nach den heutigen Kenntnissen lassen sich mindestens zwei spezifische Schilddrüsenantigene unterscheiden, gegen die Antikörper gebildet werden können. Untersuchungen mit schilddrüsenspezifischen Iso- und Autoantikörpern haben das gezeigt.

Am wichtigsten ist das Thyreoglobulin, das in der intakten Schilddrüse in den Follikeln isoliert und durch eine feine Basalmembran vom umgebenden Gewebe getrennt ist (CRUICKSHANK, 1958). Dieses Antigen zirkuliert im allgemeinen nicht, nur nach permeabilitätsverändernden Prozessen (HJORT, 1961) gelangt es in das strömende Blut.

Thyreoglobulin stellt die antigene Komponente für die Präcipitations- und die passive Haemagglutinationsreaktion dar (ROITT, CAMPBELL u. DONIACH, 1958; WITEBSKY, ROSE u. SHULMAN, 1958), in der Komplementsbindungsreaktion ist es jedoch selten wirksam (BELYAVIN u. TROTTER, 1959).

Ein vom Thyreoglobulin sowohl serologisch wie auch in seiner Extrahierbarkeit und Sedimentationskonstanten verschiedenes Antigen wurde von TROTTER, BELYAVIN u. WADDAMS (1957) sowie ROITT u. DONIACH (1958) beschrieben. Es fixiert Komplement bei der Reaktion mit den homologen Antikörpern, unterscheidbar von dem bei der Präcipitation und Haemagglutination nachweisbaren Antikörper und teils gemeinsam mit diesem, teils isoliert auftretend. Während das Thyreoglobulin bei der Differentialzentrifugation im Überstand gefunden wurde, war das hier genannte Antigen zu 90 % in der Mikrosomenfraktion vorhanden (ROITT u. DONIACH, 1958). Die Konzentration des in der Literatur meist als komplementfixierendes oder auf Grund seiner histologischen Lokalisation als "Mikrosomenantigen" bezeichneten Antigens ist in normalen Schilddrüsen und nicht-toxischen Strumen wesentlich geringer und schwerer nachzuweisen, als in Schilddrüsen

von Thyreotoxikosekranken.

Entsprechend den verschiedenen Schilddrüsenantigenen können mehrere serologisch abtrennbare, schilddrüsenspezifische Antikörper unterschieden werden:

1.) Präcipitierende und haemagglutinierende Thyreoglobulin-Antikörper (ROITT, DONIACH, CAMPBELL und HUDSON, 1956).

2.) Inkomplette Thyreoglobulin-Antikörper (GOUDIE, ANDERSON und GRAY, 1959).

3.) Komplementbindende Thyreoglobulin-Antikörper, die möglicherweise mit den unter 1.) genannten Antikörpertypen identisch sind (BELYAVIN und TROTTER, 1959).

4.) Komplementbindene Antikörper gegen das Mikrosomenantigen (TROTTER, BELYAVIN und WADDAMS, 1957).

In der Human-Pathologie kommt den unter 1. und 4. genannten Antikörpern wohl die größte Bedeutung zu (HEIMPEL und MÜLLER, 1963).

b) Nachweismethoden

Zum Nachweis der Schilddrüsenantikörper sind fast alle in der Serologie entwickelten Methoden zur Sichtbarmachung von Antigen-Antikörperreaktionen geeignet. Die einzelnen Tests variieren jedoch in ihrer Empfindlichkeit ziemlich stark. Je nach der serologischen Technik und der Antigenwahl werden verschiedene Schilddrüsenantikörper erfaßt. Im einzelnen sind folgende Methoden möglich:

1.) Präcipitationsreaktion:

Diese am längsten in der Schilddrüsenserologie benutzte Methode hat den Nachteil, daß nur bei sehr hohem Antikörper-Titer, z.B. bei der HASHIMOTO'schen Thyreoiditis ein positiver Ausfall zu erwarten ist (ROITT, DONIACH, CAMPBELL und HUDSON, 1956).

2.) Passive Haemagglutinationsreaktion (HAR) nach BOYDEN:

Zum Nachweis von Thyreoglobulinantikörpern mit niedrigen

Titern hat sich die passive HAR nach BOYDEN (1951) am besten bewährt (WITEBSKY und ROSE, 1956), da ihre Empfindlichkeit die der Präcipitationsreaktion deutlich übertrifft (WITEBSKY, 1957). Nach FULTHORPE, ROITT, DONIACH und COUCHMAN (1961) ist die HAR um das Tausendfache, das entspricht 3 Titerstufen, empfindlicher als die Präcipitationsreaktion (Technik S. 19).

3.) Latex-Test (TA-Test)
Dieser klinisch einfache Schnelltest zum Nachweis von Thyreoglobulinantikörpern hat keine größere Empfindlichkeit als die Präcipitationsreaktion (Technik S. 20).

4.) Komplementbindungsreaktion (KBR)
Die KBR in ihren verschiedenen Modifikationen dient zum Nachweis mikrosomaler Antikörper, die entweder isoliert oder mit anderen Antikörpertypen auftreten (TROTTER, BELYAVIN und WADDAMS, 1957),(Technik S. 21).

Weitere Nachweismethoden, wie die Fluoreszenstechniken, die ^{131}J-Markierung, der Antiglobulinkonsumptionstest und Cutanproben sind in der Literatur bekannt geworden. Da die genannten Nachweismethoden jedoch eine hinreichende Genauigkeit und Aussagefähigkeit für den klinischen Bedarf gewährleisten, wurden sie für unsere Untersuchungen herangezogen.

c) Klinischer Aussagewert der Schilddrüsen-Immunologie

Da Schilddrüsenantikörper inzwischen bei vielen entzündlichen und nicht entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen, ja sogar bei Schilddrüsen-Gesunden gefunden wurden, ist der Antikörpernachweis nicht von der differentialdiagnostischen Bedeutung, die man zunächst von ihm erwartete.
Die Hashimoto-Thyreoiditis nimmt jedoch innerhalb der Schilddrüsenerkrankungen insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihr ein hochtitriger Antikörpernachweis in 80 - 90 % der Fälle gelingt, daß die Serologie für die

Diagnose einer Struma lymphomatosa als ausreichend angesehen wird (FULTHORPE und Mitarb., 1961). Daneben kann auch noch das Myxödem Titerhöhen einer Hashimoto-Thyreoiditis erreichen. Da die bisherigen Untersuchungen gezeigt haben, daß Histologie und Antikörperproduktion einander äquivalent sind, läßt der Nachweis eines niedrigen Antikörper-Titers bei anderen Schilddrüsenerkrankungen lediglich Rückschlüsse auf das Vorhandensein kleiner fokaler Rundzellinfiltrate zu, die jedoch nicht primär für das Strumawachstum verantwortlich zu machen sind.

Um sich über die Bedeutung des Antikörpernachweises und dessen Titerhöhe bei wachsenden euthyreoten Strumen ein Bild machen zu können, sind Kenntnisse über die Häufigkeit und die durchschnittliche Titerhöhe bei den einzelnen Schilddrüsenerkrankungen notwendig.

a) Hashimoto-Thyreoiditis: Ein positiver Antikörpernachweis liegt bei den verschiedenen Autoren in 80 bis 100 % der Fälle vor, FULTHORPE und Mitarb. (1961) fanden in 85 % von 303 Patienten Antikörper, wobei die Titerhöhe in der HAR 1:25000 und höher (1:2 500 000), in der KBR 1: 64 und höher war. ROITT und DONIACH (1960) wiesen bei 75 % der Patienten Antikörper mit beiden Nachweismethoden, bei 10 % nur in der KBR nach. Die Beurteilung des klinischen Aussagewertes ist schwieriger, wenn niedrige Antikörper-Titer vorhanden sind. Häufig findet man dann einen erhöhten Ga ma-Globulin-Spiegel, der auf die Gegenwart anderer Antikörper hinweisen könnte, die nicht durch die HAR oder KBR nachgewiesen wurden. Hier ist es angebracht, Serumflockungstests anzusetzen (FULTHORPE und Mitarb. 1961). Es ist inzwischen außerdem der Beweis über die Existenz von Schilddrüsenantikörpern erbracht, die weder mit der HAR noch KBR nachzuweisen sind. Hashimoto-Patienten mit negativen Befunden in diesen beiden Tests (DONIACH, HUDSON und ROITT, 1960) haben Antikörper gegen

ein zweites Antigen des Schilddrüsen-Kolloids (CA 2), das sich vom Thyreoglobulin unterscheidet und mittels Fluorescens-Technik nach COON (BALFOUR, DONIACH, ROITT und COUCHMAN, 1961) nachgewiesen werden kann.

b) Subakute Thyreoiditis, Typ de QUERVAIN:
Untersuchungen liegen nur in einer kleinen Fallzahl vor, wobei die Antikörper, je nach dem Stadium der Erkrankung in verschieden hohem Prozentsatz und in verschiedener Titerhöhe gefunden wurden, z.B. von DONIACH und ROITT (1957) in 13 von 19 und von BANSI (1961) in 13 von 15 Fällen. Die Titerhöhe kann kurz nach Krankheitsbeginn extrem hoch sein, sie fällt aber sehr bald wieder ab.

c) Andere Thyreoiditisformen:
Ergebnisse liegen hier kaum vor. Lediglich WITEBSKY, PAINE und ROSE (1959) berichten über Antikörper bei 2 von 5 Fällen einer Riedel'schen Struma.

d) Primäres Myxödem:
Das primäre Myxödem folgt der Hashimoto-Thyreoiditis hinsichtlich Häufigkeit des Vorkommens von Antikörpern und der Titerhöhe. Die enge gegenseitige Beziehung dieser beiden Krankheitsbilder wird häufig diskutiert (LABHART, 1957). So fanden OWEN und SMART (1958) bei 81% von 78 Fällen, ROITT und DONIACH (1960) bei 83 % von 101 Fällen Antikörper. Die Unterschiede zur Hashimoto-Thyreoiditis sind eigentlich nur quantitativ. Nur 20 % der Patienten hatten Titer in der HAR von 1:2 500 000, die KBR war ebenfalls häufig positiv.

e) Hyperthyreose:
HALES, MYHILL, RUNDLE, MACKAY und PERRY (1961) konnten in 44%, MACKAY und PERRY (1960) in 47% der Fälle Antikörper nachweisen. Höher liegen dagegen die Angaben von FULTHORPE und Mitarb. (1961), denen ein Nachweis in ungefähr 2/3 der behandelten und unbehandelten Fälle gelang. Die Titerhöhe betrug bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten 1:25 - 2 500 bei der HAR und 1:4 - 32 bei der

KBR. In ungefähr 1o % der Fälle, besonders bei Kombination mit Augensymptomen, erreichte der Antikörper-Titer die für die Struma lymphomatosa typische Höhe (HALES und Mitarb., 1961). Histologisch ist in diesen Fällen eine ausgeprägte Rundzelleninfiltration zu erwarten. Solche Patienten wurden häufig nach einer subtotalen Thyreoidektomie oder Radiojodbehandlung myxödematös (FULTHORPE und Mitarb., 1961).

f) Euthyreote Struma

ROITT und DONIACH (1958) fanden Antikörper in 35% von 108, BLIZZARD, HAMWI, SKILLMAN und WHEELER (1959) in 37% von 21 Fällen. Die Titerhöhe ist in der Regel niedrig. ROITT und DONIACH (1958) fanden bei 21% einen niedrigen, bei 1o% einen mittleren und bei 1,5% einen hohen Antikörpertiter. FULTHORPE und Mitarb.(1961) wiesen bei der KBR nur bei 3,5% einen Titer größer als 1:4 nach.

g) Schilddrüsen-Carcinom

FULTHORPE und Mitarb. (1961) fanden in 3o% der Fälle Antikörper. Der Titer ist auch hier vom Grad der Rundzelleninfiltration abhängig. In den meisten Fällen war er niedrig, bei 4,7% von 64 Fällen war er so hoch,wie bei der Struma lymphomatosa.

h) Antikörper bei Schilddrüsen-Gesunden

Auch bei Schilddrüsen-Gesunden konnten sowohl Thyreoglobulin- als auch komplementfixierende Antikörper nachgewiesen werden. Die Ergebnisse liegen zwischen 3 und 1o % und sind von der Geschlechts- und Altersverteilung abhängig. So gelang OLEN und SMART (1959) in 6 % bei 52, GOUDIE, ANDERSON und GRAY (1959) in 7 % bei 3o Gesunden der Antikörpernachweis. HILL (1961) fand eine Titerhöhe, die bei der MAK im allgemeinen zwischen 1:25 und 1:25o lag. Sechsmal mehr Frauen als Männer hatten Antikörper, das Alter zwischen 4o und 7o Jahren war bei weitem überwiegend. Zwischen serologischem und histologischem Befund war jeweils eine deutliche Korrelation festzustellen (GOUDIE und Mitarb., 1959a).

Angesichts der Tatsache, daß bei fast allen Schilddrüsenerkrankungen, ja sogar bei schilddrüsengesunden Frauen zwischen 40 und 70 Jahren Antikörper gefunden werden können, muß man zwangsläufig dann zu einer sehr kritischen Betrachtung eines positiven Antikörperbefundes bei wachsenden euthyreoten Strumen kommen, wenn die Titerhöhe nicht von vornherein mit großer Sicherheit auf die entzündliche Grundlage des Wachstums hinweist. Ein sehr wesentliches Merkmal verbindet jedoch einen positiven Antikörperbefund mit dem histologischen Bild; die Parallelität zwischen dem serologischen Befund und der lymphocytären Entzündungsreaktion (GOUDIE und Mitarb., 1959a). Sie zeigt sich nicht nur im gleichzeitigen Auftreten dieser Merkmale, sondern auch in der quantitativen Ausprägung. Wahrscheinlich bestehen hier Zusammenhänge, wenn man die infiltrierenden Zellen wenigstens zum Teil für die Antikörperproduktion verantwortlich machen kann (HIRATOMA, ENGEL und PRESSMAN, 1958).

Man wird zweckmäßigerweise die "Immunthyreoiditis im engeren Sinne", Prototyp Struma lymphomatosa (HEIMPEL und MÜLLER, 1963) mit klinisch und pathologisch-anatomisch dominierender Entzündung auf immunologischer Basis von den Formen abgrenzen, bei denen die pathologischen Immunreaktionen nur eine untergeordnete Bedeutung bei der Grundkrankheit besitzen und damit eine sekundäre, auch im klinischen Gesamtbild zurücktretende Erscheinung darstellen. Solche "fokale" oder sekundäre Immunthyreoiditiden" treten vor allem bei Hyperthyreosen, bei euthyreoten Strumen, bei der Struma maligna und selbst bei anscheinend schilddrüsengesunden Frauen nach dem Klimakterium in Form von asymptomatischen lymphocytären Schilddrüseninfiltrationen auf.

Es erscheint daher abwegig, aus einem Antikörperbefund, der bei der HAR nicht zumindest eine Titerhöhe von 1: 25 000 und bei der KBR eine Höhe von 1: 64 erreicht,

auf eine primär entzündliche Grundlage beim Wachstum einer euthyreoten Struma zu schließen. Lediglich dann, wenn ein vorher negativer Befund plötzlich mit dem Wachstum positiv wird oder wenn ein niedriger Antikörper-Titer ungefähr parallel mit dem Strumawachstum an Höhe zunimmt, wird man den Beginn oder die Zunahme einer lymphocytären Schilddrüseninfiltration annehmen dürfen. Ob diese Ursache oder Folge des Wachstums ist, muß bei einem niedrigen Titer unbeantwortet bleiben.

Therapeutische Beeinflußbarkeit der Serologie

Langzeitbeobachtungen über den Ablauf behandelter und unbehandelter Immunthyreoiditiden liegen bisher nur vereinzelt vor.

Bei der Struma lymphomatosa ist bekannt, daß die präcipitierenden Antikörper nach der Strumektomie stark abfallen, daß aber die HAR wegen ihrer großen Empfindlichkeit noch längere Zeit positiv bleibt. Auch die Patienten, die mit Schilddrüsenhormon und Corticoiden behandelt wurden, weisen für einige Zeit positive Titer präcipitierender Antikörper auf. Die HAR behält ihren hohen Titer über Jahre selbst dann, wenn der Kropf sich vollkommen zurückgebildet hat. Die HBR-Titer fallen bei den behandelten Patienten gewöhnlich rasch ab (FULTHORPE und Mitarb., 1961).

Beobachtungen beim primären Myxödem gehen dahin, daß der Antikörperspiegel so gut wie unbeeinflußt bleibt. Tatsächlich ist auch die Therapie mit Schilddrüsenhormon ohne direkten Einfluß auf den Antikörper-Titer. Die Fälle sind anzunehmen, bei denen - wie bei der Hashimoto-Thyreoiditis - die TSH-Ausschüttung gebremst werden kann; damit wird eine Verkleinerung der proliferierten Schild-

drüse erreicht; die Ausscheidung antigener Substanzen vermindert sich dadurch (OWEN und SMART, 1958).

Bei der Hyperthyreose mit fokaler Thyreoiditis kann die Radiojodbehandlung zu einem Anstieg der KBR-Titer führen, vielleicht als Ergebnis einer vermehrten Antigenfreisetzung; allerdings bleibt der Titer bei der hAk meist unverändert. Was die Seite 11 erwähnten 10% der Patienten mit hohem Antikörper-Titer anbelangt, so brauchen diese bei thyreostatischer Behandlung oft nur geringe Erhaltungsdosen, evtl. kommt es sogar zu einer Remission ihrer hyperthyreotischen Symptome (FULTHORPE und Mitarb., 1961).

Bei der subakuten Thyreoiditis (de Quervain) geht das klinische und serologische Verhalten etwa parallel. DONIACH und ROITT (1957) fanden in der Mehrzahl der Fälle in den ersten 3 Krankheitsmonaten einen raschen Titeranstieg, der nach klinischer Besserung rasch wieder abfiel und oft negativ wurde. Bei 4 von 19 Fälle entwickelte sich aus dem Bild der subakuten Thyreoiditis eine chronische Form mit dauernd stark positiven Befunden.

Schwierig ist die Frage zu beantworten, ob und wieweit ein positiver Antikörperbefund einer primär nicht entzündlichen Schilddrüsenerkrankung, z.B. beim wachsenden euthyreoten Kropf, bei der Wahl der Behandlungsmethode berücksichtigt werden sollte. Da die Zahl der hierbei zu sehenden fokalen Thyreoiditiden relativ groß ist, eine Tendenz zum Weiterschreiten jedoch selten besteht (DONIACH, HUDSON, ROITT, 1960), wird eine Behandlung nur bei Operation oder Radiojodbehandlung wirklich indiziert sein, da hier unter Umständen der Verlauf von einer fokalen zu einer diffuser lymphocytären Infiltration mit hypothyreoter Funktionslage die Folge sein kann (OWEN u. SMART, 1956). Untersuchungen, ob eine spezielle Behand-

lung solche fokalen Thyreoiditiden zum Verschwinden bringen kann, liegen unseres Wissens nicht vor.

Prognostische Rückschlüsse

Wie schon Seite 12 erwähnt, ist die fokale Thyreoiditis mit entsprechendem Antikörperbefund eine häufige Begleiterscheinung ätiologisch verschiedener Strumen. In der Mehrzahl der Fälle sind solche lokalisierten Entzündungsherde von geringer klinischer Bedeutung, seit bekannt ist, daß sie die Tendenz haben, stationär zu bleiben und nicht zu einem Hormonausfall zu führen (DONIACH, HUDSON und ROITT, 1960).

Wenn diese Veränderungen zur Struma lymphomatosa oder über eine bindegewebige Atrophie zum primären Myxödem fortschreiten, dann kann der autoimmune Prozeß entweder einen sehr raschen progredienten Verlauf nehmen oder sich sehr langsam über mehrere Jahre hin entwickeln (DONIACH, HUDSON und ROITT, 1960). Es ist bis heute unbekannt, welche pathogenen Faktoren diese destruktive Thyreoiditis von der blanden, nur histo-pathologisch erkennbaren Thyreoiditis unterscheiden, die bei den verschiedenen Arten eines Kropfes und selbst in klinisch normalen Schilddrüsen gefunden werden kann. Diskutiert wird die Möglichkeit einer Virusinfektion, die eine bereits bestehende fokale Thyreoiditis zu einer progressiven Form aktivieren soll. Ein ähnlicher Effekt könnte den häufigen mit schmerzhafter Strumavergrößerung einhergehenden Exacerbationen von zu Ruhe gekommenen Hashimoto-Strumen nach Infektion der oberen Luftwege zugrunde liegen (DONIACH, HUDSON und ROITT, 1960).

Subakute Formen einer Immunthyreoiditis werden in der Mehrzahl der Fälle ohne pathologisch-anatomische Residuen

in der Schilddrüse zurückgehen, doch können sie auch einen progressiven Charakter annehmen und im Myxödem enden, feststellbar durch serologische Untersuchungen (DONIACH, HUDSON und ROITT, 1960).

Bei einer wachsenden euthyreoten Struma wird demnach eine dem Wachstum zugrundeliegende Entzündung mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen sein, wenn ein niedriger Antikörper-Titer als Hinweis einer fokalen Thyreoiditis bei mehrfachen serologischen Untersuchungen unverändert bleibt. Vielleicht war er in derselben Höhe schon vor Wachstumsbeginn vorhanden. Ein mehr oder weniger rascher Titeranstieg, bei der HAR auf mindestens 1:25 000 und bei der KBR auf 1:80 läßt auf das Fortschreiten einer bisher stationären fokalen Thyreoiditis schließen. Ein Titeranstieg in Ausdehnung und Grad pathogenetisch unwesentlicher Bereiche, dh. bei der HAR bis 1:25 000 und bei der KBR bis 1:40 erlaubt nur einen Rückschluß nach der Richtung, daß eine bestehende fokale Entzündung sich geringfügig ausdehnt ohne klinisch manifest zu werden.

Fragestellung:

Aus der eben gegebenen kritischen Literaturübersicht geht hervor, daß das klinisch relativ scharf umschriebene Krankheitsbild der wachsenden euthyreoten Struma serologisch noch nicht diese Begründung erfahren hat, die man zur Abgrenzung eines entzündlichen oder nicht entzündlichen Vorgangs benötigt. Wir haben uns daher zur Aufgabe gestellt, diese diagnostische Lücke durch entsprechende serologische Untersuchungen zu schließen.

Parallel laufende Untersuchungen nicht wachsender euthyreoter Strumen sollen als Kontrolle darüber Aufschluß geben, ob und inwieweit sich die immunologischen Befunde

der wachsenden Strumen von den nicht wachsenden sowohl zahlenmäßig, als auch in der Höhe des Antikörper-Titers unterscheiden, wenn gleiche Versuchsbedingungen vorliegen und dieselben Maßstäbe bei der Ablesung der Ergebnisse angelegt werden.

Bei einem Teil der Patienten werden Verlaufskontrollen durchgeführt, um zu verfolgen, ob bei Veränderungen im Strumawachstum parallele Veränderungen des Antikörper-Titers zur Beobachtung kommen.

Eigene Untersuchungen

Patientengut:

Das Patientengut setzt sich aus 2 Gruppen zusammen:
a) Patienten mit wachsenden euthyreoter Struma (Hauptgruppe)
Es handelt sich dabei um 87 Patienten aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin. Von dieser Patientenzahl wurden insgesamt 121 Seren untersucht.

Altersverteilung: Das Alter der untersuchten Patienten liegt zwischen 15 und 72 Jahren, die Mehrzahl der Patienten ist zwischen 30 und 60 Jahren alt.

Geschlechtsverteilung: 78 der untersuchten Patienten sind Frauen (90%), 9 Patienten sind Männer (10%).

Maßgebend für die Auswahl der Patienten war primär das Bild einer wachsenden euthyreoten Struma. Nicht in allen Fällen war zum Zeitpunkt der serologischen Untersuchungen diese klinische Diagnose mit anderen Untersuchungsmethoden sicher bestätigt. Daher wurde in einigen Fällen nachträglich noch eine geringe Über- oder Unterfunktion festgestellt. Trotzdem wurden diese Pa-

tienten in diese Untersuchungen mit einbezogen, da die später festgestellte Schilddrüsenfunktionsstörung in jenen Fällen nur von geringfügigem klinischen und funktionellen Krankheitswert war.

b) Patienten mit nicht wachsender euthyreoter Struma (Kontroll-Gruppe):

Hier wurden 40 Patienten, 37 Frauen und 3 Männer, aus der Isotopenabteilung des Strahleninstituts und der Strahlenklinik der Freien Universität Berlin auf das Vorhandensein von Schilddrüsenantikörpern untersucht. Die Altersverteilung war der Hauptgruppe ähnlich. Maßgebend für die Auswahl dieser Patienten war die Feststellung einer nicht wachsenden Struma und eine euthyreote Funktionslage im Radiojodtest.

Untersuchungsmethoden

Da präcipitierende bzw. bei der passiven Haemagglutinationsreaktion (HAR) sichtbare Antikörper einerseits und komplementbindende Antikörper andererseits unabhängig voneinander vorkommen können, wurden beide Nachweismethoden in den folgenden Untersuchungen parallel durchgeführt.

Auf die früher übliche Präcipitationsreaktion wurde verzichtet, da ihre Empfindlichkeit viel zu gering ist (FULTHORPE u.Mitarb., 1961), um einen relativ niedrigen Antikörper-Titer, wie er in diesen Untersuchungen teilweise zu erwarten ist, nachweisen zu können.

Zusätzlich wurden alle Seren noch mit dem technisch einfach durchführbaren Latex-Test (TA-Test) geprüft, er besitzt ungefähr die Empfindlichkeit der Präcipitations-

reaktion. Sein positiver Ausfall müßte mit einem hohen Titer in mindestens einer der beiden erstgenannten Nachweismethoden einhergehen.

a) Passive Haemagglutinationsreaktion (HAR):

Die passive Haemagglutinationsreaktion nach BOYDEN (1951) beruht auf der Tatsache, daß Erythrocyten, die mit verdünnter Tanninsäure vorbehandelt sind, leicht Proteine an ihrer Oberfläche absorbieren. Bei Anwesenheit von Antikörpern gegen das absorbierte Protein tritt eine Agglutination der Erythrocyten auf. Diese Methode hat sich besonders zur Erfassung von Thyreoglobulinantikörpern niedrigen Titers bewährt. Mit Formalin vorbehandelte Hammelerythrocyten werden mit Tanninsäure und Antigen beladen. Diese Zubereitungen, welche inzwischen kommerziell erhältlich sind, bleiben bei einer Lagerung von 4°C. nochnnach Monaten reaktionsfähig.

Ausführung: Die zu untersuchenden Seren können bis zum Zeitpunkt des Testes eingefroren werden. Vor der Untersuchung müssen alle Seren 30 min bei 56°C. inaktiviert werden. Bei Verwendung von Hammelerythrocyten ist die vorherige Absorption der Patientenseren mit unvorbehandelten Hammelerythrocyten zur Entfernung der Heteroagglutinine notwendig. Hierzu werden zu 0,1 ml Patientenserum 0,4 ml negative Hammelerythrocyten hinzugefügt, das Gemisch geschüttelt, für 10 min. bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann zentrifugiert. Der Überstand, eine Serumverdünnung von 1:5, die frei von Hammelzellenagglutininen ist, wird für den Test benutzt. Es hat sich als praktisch erwiesen, Serumverdünnungen von 1:5, 1/25 und dann zehnfache Verdünnungen bis 1:2 500 000 anzufertigen. Um den Titerendpunkt möglichst genau zu ermitteln, wurden in diesen Untersuchungen von der Titerhöhe 1:2 500 an fünffache Verdünnungsstufen angefertigt. Zu jeweils 0,1 ml der Serumverdünnung werden nun 0,1 ml mit Thyreoglobulin beladene Erythrocytensuspension hinzugefügt, während 0,1 ml unbeladener Hammelerythrocyten als Kontrolle zu 0,1 ml einer 1:5 Serumverdünnung hinzugefügt werden. Das Gemisch wird vorsichtig geschüttelt, mit einer Glasplatte bedeckt und dann bei Zimmertemperatur für 3 - 4 Stunden oder über Nacht stehen gelassen, bevor der Test abgelesen wird. Es ist zweckmäßig, den Reaktionsansatz über einer spiegelnden Bodenfläche abzulesen.

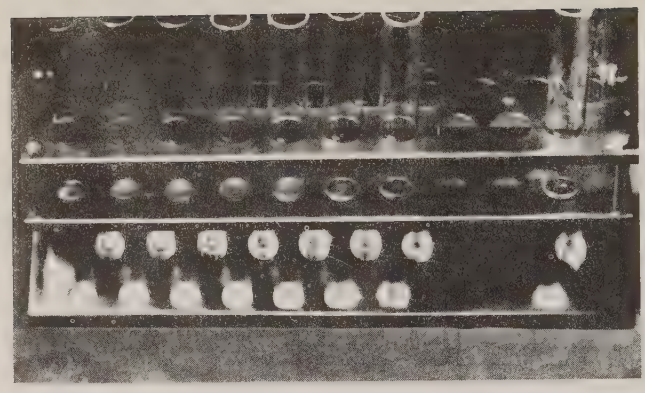

Abb. 1: Ergebnisse bei der Haemagglutinationsreaktion (HAR)
1. Reihe: Positives Patientenserum
2. Reihe: Negatives Patientenserum
rechts: Serumkontrolle

Die Skala der Beurteilung reicht nach den Richtlinien von STAVITSKY (1954) von ++++ bis zu negativ. Bei positivem Testergebnis bedecken die agglutinierten Hammelerythrocyten gleichmäßig und völlig die Reagenzglaskuppe, ± Reaktionen sind gekennzeichnet durch einen kleinen Ring von Zellen, der außen von einem dunklen, aufgeworfenen und gewulstetem Rand umgeben ist, während negative Reaktionen eine kompakte Erythrocytensinterung am Reagensglasgrund ergeben. Die schwach positiven ± Reaktionen können vernachlässigt werden. Die Ergebnisse der Kontrollröhrchen einer Serum- sowie einer Kochsalzkontrolle müssen stets negativ sein, damit die Spezifität der Ergebnisse gesichert ist. Als Grenztiter wird die höchste Serumverdünnung angegeben, bei welcher noch eine komplette Agglutination der Erythrocyten vorhanden ist.

b) <u>Latex-Test (TA-Test):</u>

Durch Adsorption hochgereinigten Thyreoglobulins an Polystren-Latex-Partikel wurde ein Reagens entwickelt, das schnelle spezifische Reaktionen mit Serumproben liefert,

die präzipitierende Antikörper gegen Thyreoglobulin enthalten. Ein negativer Ausfall des Latex-Tests schließt das Vorhandensein von Antikörpern nicht aus, ein positiver Ausfall spricht für einen hohen Thyreoglobulin-Antikörperspiegel, wie vergleichende Untersuchungen von MÜLLER, HEIMPEL und INTORP (1964) gezeigt haben. Auf Grund der einfachen Durchführbarkeit ist der Latex-Test als Suchtest für Thyreoglobulinantikörper durchaus geeignet.

Ausführung: Wenige Tropfen Patientenserum werden bei 56°C 30 min lang im Wasserbad inaktiviert. Dann wird eine Serumverdünnung von 1:20 durch Vermischen eines Tropfens inaktivierten Serums mit 1,0 ml physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Es werden jetzt 3 Felder eines Objektträgers mit je einem Tropfen des unverdünnten und verdünnten Patientenserums sowie einem Tropfen eines positiven Kontrollserums beschickt. Jedem dieser 3 Objektträgerfelder wird hierauf je ein Tropfen Latex-Thyreoglobulin-Reagens zugefügt und mit einem Glasstäbchen vermischt. Die einzelnen Reaktionsgemische sind kreisförmig innerhalb der Felder auszustreichen, der Objektträger wird vorsichtig 2 - 3 min geschwenkt, bis zumindest auf dem Feld des positiven Kontrollserums eine Agglutination eintritt. Es ist erforderlich, wegen des gelegentlich bei unverdünnten Seren auftretenden Prozonenphänomens verdünnte und unverdünnte Serumproben zu testen.

c) Komplementbindungsreaktion (KBR):

Die KBR ist spezifisch für die mikrosomalen Schilddrüsenantikörper. Die meisten Autoren, die darüber berichten, benutzten Schilddrüsengewebe aus Operationspräparaten von Basedow-Patienten als Antigen, das mit gepufferter NaCl-Lösung (pH 7,6) homogenisiert wurde. Die Reaktionen mit diesem Antigen waren jedoch wegen Beimischung von Organeiweiß nicht immer streng spezifisch. Inzwischen gibt es kommerziell hergestellt ein hochgereinigtes kältegefrorenes Antigen aus der Mikrosomenfraktion menschlicher thyreotoxischer Schilddrüsen. Das kältegefrorene Produkt wird bei einer Temperatur zwischen 2° und 10°C aufbewahrt und erhält seine volle Wirkstärke über Monate, ehe es vor dem Gebrauch durch eine Verdünnung mit NaCl verflüssigt wird.

Ausführung:

a) Im ersten Vorversuch wird die stärksten Ambozeptorverdünnung ermittelt, die noch in der Lage ist, eine 6%ige Hammelblutkörperchenaufschwemmung bei einem konstanten Komplement von 10% vollständig zu lösen. Der haemolytische Amborzeptor wird in einer fallenden Verdünnungsreihe von

1:200 bis 1:6 000 oder mehr zu je 0,25 ml in Röhrchen gegeben und mit 0,5 ml NaCl-Lösung aufgefüllt. Dann erhält jedes Röhrchen 0,25 ml 10%iges Komplement und 0,25 ml einer 6%igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung. Nach kurzem Schütteln kommt der Ansatz für 1 Stunde in den Brutschrank, dann wird abgelesen, bis zu welcher Verdünnung noch eine totale Haemolyse eingetreten ist. Für die Herstellung des haemolytischen Systems wird die vierfache Dosis der abgelesenen Ambozeptorverdünnung genommen. Folgende Kontrollen werden mitangesetzt:
1. 0,25 ml 10%iges Komplement + 0,25 ml 6 +ige Hammelblutkörperchen + 0,75 ml physiol. NaCl-Lösung zur Feststellung, daß das Meerschweinchenserum keine Lysine gegen die Hammelblutkörperchen enthält. Es darf keine Lösung auftreten.
2. 1,0 ml physiol. NaCl-Lösung + 0,25 ml Hammelblutkörperchen zur Kontrolle, ob die NaCl-Lösung tatsächlich physiologisch ist. Es darf ebenfalls keine Haemolyse eintreten.

b) Im zweiten Vorversuch wird die geringste Komplementkonzentration ermittelt, die bei einem sicher negativen Serum nötig ist, um das bereits hergestellte haemolytische System in Anwesenheit des betreffenden Antigenextrakts zu lösen.
In 8 Röhrchen werden je ein Tropfen eines sicher negativen 1:5 verdünnten Patientenserums (Mischserum) und je ein Tropfen des spezifischen Antigenextrakts hineingegeben und dazu ebenfalls pro Röhrchen 1 Tropfen Komplement in fallenden Konzentrationen 10%, 9%, 8%... gegeben. Nachdem diese 3 Faktoren 1/2 Stunde bei 37°C aufeinander eingewirkt haben, wird das ermittelte ebenfalls eine halbe Stunde bei 37°C inkubierte haemolytische System in Form von je 2 Tropfen hinzugegeben. Nach weiteren 30 Minuten bei 37°C zeigt das Röhrchen mit der geringsten Komplementkonzentration, in dem noch eine vollständige Haemolyse eingetreten ist, den Komplementtiter an.

c) Hauptversuch:
Nach Inaktivieren der Seren (30 min bei 56°C) werden Serumsverdünnungsreihen hergestellt (1/5, 1/10...).
Zu je einem Tropfen jeder Serumverdünnung werden 1 Tropfen Antigen und 1 Tropfen der ermittelten Komplementverdünnung zugesetzt. Die Röhrchen werden geschüttelt und 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 2 Tropfen des haemolytischen Systems hinzugefügt (bestehend aus gleichen Teilen einer 6%igen Suspension gewaschener Hammelerythrocyten und Ambozeptor). Die Mischungen werden bei 37°C reinkubiert. Für jedes zu untersuchende Serum läuft eine antigenfreie Serumkontrolle mit. Die Ablesung er-

folgt, sobald sich im Auftreten einer Haemolyse die Negativität der Kontrollen zeigt. Als Titer wird die Verdünnung angegeben, die noch in der Lage ist, das Komplement zu fixieren, gekennzeichnet durch das Nichteintreten einer Haemolyse.

Untersuchungsergebnisse:

Das Krankengut wurde unter Verwertung der serologischen Untersuchungsbefunde in vier verschiedene Gruppen eingeteilt, um Beziehungen zwischen Klinik und Serologie feststellen zu können. Die Gruppen wurden aufgeteilt in:

1) Patienten mit negativen Antikörper-Befunden
2) Patienten mit niedrigem Antikörper-Titer (HAR 1:250, KBR 1:20)
3) Patienten mit mittlerem Antikörper-Titer (HAR: 1:2 500 - 25 000, KBR 1:40 - 80)
4) Patienten mit hohem Antikörper-Titer (HAR 1:25 000, KBR 1:80 und höher)

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden alle ± - Befunde vernachlässigt und in Gruppe 1 eingestuft.

a) Hauptgruppe

1) Patienten mit negativen AK-Befunden:

Name	Alter	Diagnose
1. H. E.	23	Hyperthyreoid
2. R. H	39	Hyperthyreoid
3. S. E.	51	Myxödem
4. W. G.	30	Hyperthyreoid
5. J. H.	47	Gutartiges, mikrofollikuläres Adenom
6. G. A.	53	Euthyreote Jodfehlverwertungsstruma
7. Sch.B.	31	Wachsende euthyreote Struma
8. Pf.B.	16	Hyperthyreoid
9. F. E.	36	Jodfehlverwertungsstruma mit resultierender Hypothyreose
10. G. G.	34	Euthyreoter Kropf mit vegetat. Überlagerung
11. T. A.	23	Hyperthyreoid
12. Kl.H.	24	Euthyreote Struma mit vegetativer Überlagerung
13. H. J.	33	Euthyreote Struma mit gelegentlichen hyperthyreoten Schüben
14. Br.F.	19	Struma juvenilis
15. R. H.	26	Funktionelles Hyperthyreose-Recidiv
16. M. B.	16	Euthyreote wachsende Struma juvenilis mit vegetativer Überlagerung
17. M. E.	47	Struma nodosa
18. L. M.	21	Hyperthyreoid
19. K.-S.,H.	59	Strumitis
20. R. E.	62	Struma nach thyreostatischer Therapie
21. S. H.	34	Euthyreoter Kropf
22. Pr.Ll.	22	Struma nach thyreostatischer Therapie
23. L. E.	57	Struma unter thyreostatischer Behandlung

24. J. M.	40	Kaltes Schilddrüsen-Adenom
25. Dr.R. L.	51	Seitenstrangangina mit infektiöser Thyreoiditis
26. Z. L.	42	Kompensiertes toxisches Adenom
27. Sch.H.	50	Hyperavide Knotenstruma mit großem kalten Knoten
28. L. H.	50	Euthyreote Struma mit starker vegetativer Überlagerung
29. M. R.	19	Wachsende euthyreote Struma

Bei weiteren 8 Patientinnen und einem Patienten lag ebenfalls das Bild einer wachsenden euthyreoten Struma vor. Eine nähere Charakterisierung des Krankheitsbildes lag bei Abschluß dieser Untersuchungen nicht vor.

Bei 6 Patienten mit zunächst negativen serologischen Befunden wurden Verlaufskontrollen durchgeführt. Bei 3 Patienten blieben die Ergebnisse negativ.
(17. M. Egon; 18. L. M.; 22. Pr.Il.). Bei 3 weiteren kamen jedoch Antikörper zum Nachweis (S. ≈6 ff.)

2) Patienten mit niedrigem AK-Titer:

Name	Alter (Jahre)	Diagnose	Serologie (Titer) HAR	KBR
1.L.Chr.	34	Recidivstruma	1/250	-
2.W.J.	23	Akute Thyreoiditis	-	1/10
3.van de Gr.	42	Thyreoiditis	1/250	-
4.B. Br.	25	Hyperthyreote Struma	1/250	-
5.W.J.	20	Wachsender euthyreoter Kropf	-	1/20
6.K.Hartmut	26	Jodfehlverwertungs-struma	-	1/20
7.H.B.	24	Hyperthyreoid	-	1/20
8.H.E.	65	Hyperthyreoid	-	1/5
9.W.H.	35	Thyreoiditis chronica u. kalter Knoten	-	1/20
10.R.Erich	70	Großer, kalter Knoten 14.8.64 10.10.64	1/250 1/250	1/20 1/10
11.G.E.	42	Hyperthyreoid	1/25	-
12.Sch.Al.	42	Hypothyreote Phase nach durchgemachter Thyreoiditis	-	1/5
13.L.K.	41	Thyreoiditis nach lokaler Blutung in die Schilddrüse	1/250	-
14.Br.D.	56	Euthyreote Struma bei vegetativer Dystonie	1/25	-
15.K.M.	40	Thyreoiditis	1/25	-
16.Bl.Ch.	61	Hyperthyreote Struma	1/250	-
17.K.Walter	46	Knotenförmige fokale Thyreoiditis 11.6.64 30.9.64 13.11.64	- 1/25 -	- - -
18.Br.G.	62	Hyperthyreoid	1/250	-
19.K.D.	40	Toxisches Adenom	1/5	1/10
20.A.J.	19	Euthyreote wachsende Struma juvenilis	-	1/5
21.Bl.E.	40	Hashimoto-Struma (Serumkontrolle war ebenfalls positiv (S. 40))	-	1/20
22.St.E.	40	Wachsende euthyreote Struma	-	1/20
23.Kr.Heinz		Wachsende euthyreote Struma	-	1/5

3) Patienten mit mittlerem AK-Titer:

Name	Alter	Diagnose		Serologie HAR	KBR
1.M.-B.H.	49	Recidivstruma mit subakuter Thyreoiditis		1/25000	1/4
2.Sch.-J.J.	40	Wachsende euthyreote Struma mit kaltem Adenom	13.5.64	-	-
			16.7.64	-	-
			17.9.64	1/2500	-
3.Schw.J.	45	Strumitis	21. 9.64	1/2500	1/20
			22.10.64	1/12500	1/20
			10.11.64	1/25000	1/80
4.V.E.	58	Mittelgroße Recidivstruma	16. 6.64	1/2500	1/10
			13.11.64	1/2500	-
5.W.M.	62	Mäßige postoperative Hypothyreose bei wachsender Recidivstruma	2.12.63	1/25	-
			23.9.64	1/2500	-
			20.11.64	1/250	-
6.	30	Jodfehlverwertungs-Struma	25.11.63	1/2500	-
			10. 1.64	1/2500	-
7.P.Al.	72	Struma euthyreotica		-	1/40
8.R. J.	39	Hyperthyreoid Zustand nach Thyreoiditis		-	1/40
9.R.J.	63	Schilddrüsen-Recidiv nach Radiojodresektion	28. 5.64	1/25	1/20
			24. 9.64	1/2500	1/10
10.S.E.	50	Myxödem	9. 1.64	1/25000	-
			15. 6.64	1/25000	-
11.W.G.	60	Euthyreote Struma mit starker vegetativer Überlagerung	10.6.	-	-
			20.6.	-	-
			17.9.	1/2500	-

Name	Alter	Diagnose		Serologie HAR	KBR
12.W.M.	30	Thyreoiditis			
			14.7.64	1/12500	1/5
			11.9.64	1/2500	1/10
			21.9.64	1/25000	-
			23.9.64	1/25000	-
			26.9.64	1/12500	1/5
13.R.G.	63	Hyperavide Schilddrüse mit gelegentlich hyperthyreoten Phasen			
			7. 7.64	1/2500	-
			20.11.64	1/2500	-
14.R.I.	37	Jodfehlverwertungsstruma		1/2500	-
15.Dr.Ph.Hans	33	Mittelgroße wachsende Struma parenchymatosa mit vegetativer Überlagerung		1/2500	-
16.K.Ch.	69	Schilddrüsen-Recidiv nach Radiojodresektion	14. 5.64	1/250	-
			20.11.64	1/2500	-
17.M.G.	44	Euthyreose mit kaltem Knoten	30.9. 64	1/2500	-
			20.11.64	1/250	-
18.Sch.E.	69	Wachsende euthyreote Struma mit großem kalten Knoten			
			7. 7.64	1/2500	-
			20.11.64	1/25	-
19.F.H.	47	Wachsende euthyreote Struma		1/2500	1/40
20.K.A.	42	Recidivstruma			
			20. 1.64	1/250	1/5
			27. 4.64	1/2500	-
			20.11.64	1/25000	-

4) Patienten mit hohem AK-Titer:

6 Patienten, die eine für die Struma lymphomatosa (HASHIMOTO) charakteristische Titerhöhe erreichten, werden nun in ihren klinischen und serologischen Einzelheiten besprochen.

1. N.G., 42 Jahre

Diagnose: Struma lymphomatosa HASHIMOTO

Vorgeschichte: Druckgefühl und Druckschmerz im Schilddrüsenbereich von wechselndem Ausmaß, Zunahme des Halsumfangs, einige Wochen darauf Heiserkeit, Gesichtsschwellung und Gewichtsabnahme.

Lokalbefund: Beiderseitig daumenballengroße, derbe, jedoch schluckverschiebliche Strumaknoten.

Laboratoriumsbefunde (15.11.64: Cholesterin 420 mg%, Lipoide 800 mg%, PBJ 3 Gamma%, EPS negativ, BSG 42/81 mm n.W., Gamma-Globuline: 25,6 re.%, Radiojodtest: ^{131}J-Speicherung deutlich erniedrigt; Schilddrüsen-Biopsie: massenhaft Lymphocyten.

Serologie:

		Serologie		
Datum	Therapie	HAR	KBR	Latex
13.11.64	Prednison 20 mg/die Trijodthyronin 30 Gamma/die	1/2,5 Mill.	1/160	+
27.11.64		1/2,5 "	1/80	+

2. Tz., V. 49 Jahre

Diagnose: Hypothyreose mit vorausgegangener Thyreoiditis subacuta.

Vorgeschichte: Seit Mai 1964 zunehmende Zeichen eines Myxödems, Gewichtszunahme.

Lokalbefund: Schwellung, besonders der rechten Halsseite, mäßig druckempfindlich.

Laboratoriumsbefunde: (10.9.64) Cholesterin 447 mg%, GU. = 10 %, Radiojodtest: ^{131}J-Aufnahme unter der Norm, BSR 23/54 mm.

Serologie:

		Serologie		
Datum	Therapie	HAR	KBR	Latex
10.9.64		1/125000	1/5	+
	Prednison 25 mg/die, dann fallende Dosen Trijodthyronin 30 Gamma/die			
26.10.64		1/125000	-	+

3. Kl., Ch., 48 Jahre

Diagnose: Methylthiouracilstruma

Vorgeschichte: Nach Medikamentation von Methylthiouracil zuerst Anschwellung des linken, dann des rechten Schilddrüsenlappens, Abgeschlagenheit, Leistungsinsuffizienz, Schwellung läßt nach Medikamentumsetzung nach.

Lokalbefund: Kleine, sehr derbe Schilddrüse mit deutlich verbreitetem Isthmus.

Laboratoriumsbefunde: (9.3.64) Chol. 240 mg%, PBJ 7,2 Gamma %.

Serologie:

		Serologie		
Datum	Therapie	HAR	KBR	Latex
9.3.64		-	1/160	-
	Absetzen des Methylthiouracils			
9.11.64		-	-	-

4. M.H., 30 Jahre

Diagnose: Wachsende Recidivstruma nach subtotaler Schilddrüsenresektion wegen Hyperthyreose.

Vorgeschichte: Im November 1963 Operation, 2 Monate später zunehmendes Druckgefühl in Schildrüsengegend.

Lokalbefund: Derbe, vor allem rechtsseitig entwickelte Struma, deutliche systolische Geräusche über beiden Seitenlappen.

Laboratoriumsbefunde: (13.11.63) Cholesterin 176 mg%, BSR 15/34 mm.

Serologie:

		Serologie		
Datum	Therapie	HAR	KBR	Latex
13.11.63		1/250	1/640	-
	Trijodthyronin 30 Gamma/die Prednisolon 20 mg/die			
13.1.64		1/250	-	-

5. J.K., 53 Jahre

Diagnose: Thyreoiditis mit multinodulärer Struma

Vorgeschichte: Offenbar im Anschluß an bronchialen Infekt bei vorherbestehender Struma zunehmende schmerzhafte Schwellung des Halses. Punktionsmaterial ergab viele Lymphocyten.

Lokalbefund: Schwellung und mehrere derbe Knoten auf beiden Schilddrüsenlappen.

Laboratoriumsbefunde: (13.1.64) Cholesterin 292 mg%, BSG 4/9 mm, Beta-Globuline: 15 rel.%, Gamma-Globuline 16 rel.%.

Serologie:

Datum	Therapie	Serologie HAR	KBR	Latex
13.1.64		-	1/160	-
	zwischenzeitlich Corticoide (Delta-Butazolidin u. Trijodthyronin)			
21.5.64		-	-	-

6. P.G., 49 Jahre

Diagnose: Subakute Thyreoiditis

Vorgeschichte: Seit 1/2 Jahr Knoten auf der linken Schilddrüsenseite, leichter Schmerz in dieser Gegend, morgens etwas verschwollen, Kälteempfindlichkeit, Gewichtszunahme.

Lokalbefund: Beiderseitig derbe, links kräftiger ausgebildete nicht druckempfindliche Struma.

Laboratoriumsbefunde: (17.11.64) Cholesterin 324 mg%, PBJ: 7,2 Gamma%, Leukocyten 4400, Beta-Globuline: 11,9 rel.%, Gamma-Globuline: 20,3 rel.%.

Serologie:

Datum	Therapie	Serologie: HAR	KBR	Latex
23.11.64	Prednison 10 mg/die Trijodthyronin in steigenden Dosen	1/2,5 Mill.	1/40	-

b) Auswertung der Ergebnisse

1) Verteilung der einzelnen serologischen Tests und deren Titerwerte

Zur Verwertung gelangen bei Verlaufskontrollen jeweils die höchsten Titerwerte.

38 Patienten der Gesamtzahl von 87 sind in allen drei serologischen Tests negativ (43,7%), 49 Patienten sind positiv (56,3%).

Die positiven Befunde verteilen sich folgendermaßen:
HAR: Die Haemagglutinationsreaktion zum Nachweis von Thyreoglobulinantikörpern ist 35-mal positiv (40%).
KBR: Die Komplementbindungsreaktion zum Nachweis von Antikörpern der Mikrosomenfraktion ist 28-mal positiv (32%).
HAR u. KBR: In 13 Fällen (15%) ergeben die Untersuchungen gleichzeitig Thyreoglobulin- und komplementbindende Antikörper.
Der Latex-Test (TA-Test) ist nur in 2 Fällen positiv, beide Male haben die Patienten auch Antikörper in den anderen Tests; die Titer erreichten dabei hohe Werte. Für Untersuchungen dieser Art, die nicht von vornherein hohe Antikörper-Titer erwarten lassen, ist der Latex-Test wegen seiner geringen Empfindlichkeit ungeeignet. Lediglich bei der klassischen HASHIMOTO-Thyreoiditis ist mit positiven Ergebnissen zu rechnen.

	neg.	HAR	KBR	HAR u. KBR	TA-Test	gesamt
Patienten in Zahlen	38	35	28	13	2	49
in Prozent	43,7	40	32	15	2,3	56,3

Tabelle 1: Verteilung der Antikörper auf die einzelnen serologischen Techniken.

2) Verteilung der Titerhöhen:

Eine Aufgliederung der Patienten in Gruppen entsprechend der Höhe des Antikörper-Titers ergibt zahlenmäßig folgendes Bild:

Titerhöhe	negativ	niedrig	mittel	hoch
Patienten in Zahlen	38	23	28	6
in Prozent	43,7	26,5	23,0	7,0

Tabelle 2: Serologische Ergebnisse, aufgeteilt nach der Antikörper-Titerhöhe.

3) Geschlechtsverteilung:

Von den 9 männlichen Patienten zeigten 4 negative und 4 niedrige Antikörper-Titer. Ein Kranker konnte in die Gruppe 3 mit mittlerem Antikörper-Titer eingereiht werden. Hohe Titer wurden nur von weiblichen Patienten erreicht.

4) Altersverteilung:

In der ersten, weniger in der zweiten Gruppe sind große Schwankungen vorhanden. In der dritten Gruppe liegt die Verteilung zwischen 30 und 60 Jahren, in der vierten mit einer Ausnahme (Recidivstruma) zwischen 42 und 73 Jahren, dem für die chronische Thyreoiditis typischen Alter.

Lebensalter(Jahre)	16-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	über 70
Gruppe 1	4(1)	6	7	4(1)	7(2)	1	-
Gruppe 2	1	6(1)	2	7(1)	1	3	1(1)
Gruppe 3	-	-	5(1)	6	2	6	1
Gruppe	-	-	1	4	1	-	-

Tabelle 3: Beziehungen zwischen Lebensalter, Geschlecht und Antikörper-Titer (männliche Patienten in Klammern).

c) Kontrollgruppe

(Euthyreote Struma ohne Wachstumstendenz)

Die Seren von Patienten mit euthyreoten Strumen ohne klinisch feststellbares Wachstum wurden mit der HAR und der KBR serologisch untersucht.
Im ganzen konnten bei 14 Patienten (34%) Antikörper nachgewiesen werden, 12-mal (30%) handelte es sich ausschließlich um Thyreoglobulinantikörper, 4-mal (10%) um mikrosomale Antikörper, 2-mal war ein Nachweis mit beiden Techniken möglich.

	negativ	HAR	KBR	HAR + KBR	gesamt
Patienten in Zahlen	26	12	4	2	14
in Prozent	65	30	10	5	35

Tabelle 4: Serologische Ergebnisse der Kontrollgruppe

Folgende Titerhöhen wurden erreicht:
HAR: 1:5 (2-mal), 1:25 (4-mal), 1:250 (4-mal), 1:2500 (2-mal)
KBR: 1:5 (2-mal), 1:10 (1-mal), 1:20 (1-mal)

d) Vergleich der Haupt- mit der Kontrollgruppe

	Patientenzahl	positiv-gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Hauptgruppe	87	49 (56,3%)	38 (43,7%)	23 (26,5%)	20 (23,0%)	6 (7,0%)
Kontrollgruppe	40	14 (35%)	26 (65%)	12 (30%)	2 (5%)	-

Tabelle 5: Vergleich der Haupt- mit der Kontrollgruppe

Der höchste erreichte Titer bei der HAR war in der Hauptgruppe 1:2,5 Mill, in der Kontrollgruppe 1:2500; bei der KBR in der Hauptgruppe 1:640, in der Kontrollgruppe 1:20.

56,3% positiven Befunden der Hauptgruppe stehen 35% positive Befunde der Kontrollgruppe gegenüber. Die Unterschiede bezüglich der Höhe des Antikörperspiegels sind noch wesentlich deutlicher. Während in der Hauptgruppe 20 % der Patienten einen mittleren und 7 % einen hohen Antikörper-Titer erreichen, sind es in der Kontrollgruppe nur 2 Patienten (5%), die mit einem Titer von 2500 in der HAR diesen gegenüberstehen.

Differentialdiagnostischer Aussagewert

Überblickt man Haupt- bzw. Nebengruppe und deren klinische Zusammensetzung in Bezug auf die serologischen Ergebnisse, dann stellt sich folgende Frage: Ist die Schilddrüsenserologie eine differentialdiagnostische Ergänzung zur Abgrenzung entzündlicher und nicht entzündlicher wachsender euthyreoter Strumen?

Bei den 38 Fällen (43,7%), die negativ waren, war diese sicher eine differentialdiagnostische Hilfe, denn hier konnte ein entzündlich-immunologisches Geschehen beim Strumawachstum mit großer Wahrscheinlichkeit zum Ausschluß gebracht werden.

Auf der anderen Seite bestätigte bei 3 von 6 Fällen (7%) mit hohem Antikörperspiegel der Titer in dieser deutlichen Höhe auch die klinische Verdachtsdiagnose (Tab.7), so daß die Frage eines entzündlichen Strumawachstums damit geklärt werden konnte. In den restlichen 3 Fällen war der stark erhöhte Antikörper-Titer vom klinischen Bild her nicht in dieser Höhe erwartet worden (S.47). Hier wurde der serologische Befund zu einer wichtigen Hilfe bei der Wahl der therapeutischen Maßnahmen. Der rasche Titerabfall zeigte die Richtigkeit der durchgeführten Therapie.

Name	Alter	Diagnose	Serum-Chol (mg%)	PBJ (Gamma%)	BSG (mm)	Gamma-Glob. (rel.%)	Radiojod-Test	Serologie
1. N.G.	42	Hashimoto-Thyreoiditis	420	3,0	42/81	25,6	J-Aufnahme u. Speicherung verringert	HAR: 1/2,5 Mill. KBR: 1/160 Latex-T: +
2. T.V.	49	Hypothyreose mit vorausgegangener subakuter Thyreoiditis	314	3,9	23/54	24,3	unter der Norm	HAR: 1/125 000 KBR: 1/5 Latex-T.: +
3. K.Ch.	48	Methylthiouracil-struma	240	7,2	13/27			HAR: ø KBR: 1/160
4. M.H.	30	Wachsende Recidiv-struma	176		15/34			HAR: 1/250 KBR: 1/640
5. J.K.	53	Thyreoiditis mit multinodulärer Struma	292	6,0	4/ 9	16 (Beta-Glob.: 15)	unter der Norm	HAR: ø KBR: 1/160
6. P.G.	49	Subakute Thyreoiditis (Hashimoto?)	324	7,2	12/28	20,3	unter der Norm	HAR: 1/250 000 KBR: 1/40

Tabelle 7 : Patienten mit hohem AK - Titer, Laborbefunde

Beziehungen zwischen den einzelnen, pathogenetisch unterschiedlichen Schilddrüsenerkrankungen, die unter den klinischen Begriff der wachsenden euthyreoten Struma fallen, und der jeweils beobachteten Antikörper-Titerhöhe ließen sich nicht sicher feststellen. Lediglich das Hyperthyreoid, d.h. Zustandsbilder einer wachsenden euthyreoten Struma mit einem sogen. neurovegetativem Geschehen im Vordergrund und ohne eigenen Krankheitswert der Schilddrüse, nimmt eine gewisse Sonderstellung ein. Die Diagnose Hyperthyreoid wurde in der Gruppe 1 (negativer serologischer Befund) zehnmal in der Gruppe 2 (niedriger Titer) fünfmal und in der Gruppe 3 (mittlerer) Titer nur noch dreimal gestellt. Eine Erklärung, warum gerade hier die Tendenz zur Antikörperbildung geringer ist, obwohl es auch sicherlich hier zu einer vermehrten TSH-Ausscheidung kommt (S.50), kann nicht gegeben werden. Möglicherweise kommt es zur Unterdrückung der Antikörper-Bildung durch das auf Grund der neurocirculatorischen Grundstörung vermehrt ausgeschiedene Cortisol. In Phasen erhöhter vegetativer Erregbarkeit des Individuums können sowohl die Schilddrüse wie gleichzeitig auch die Nebennierenrinde vermehrt stimuliert werden (FREYSCHMIDT,1963). Recidivstrumen nach Operationen oder Radiojodbehandlung finden sich nur je einmal in Gruppe 1 und 2, jedoch sechsmal in Gruppe 3 und einmal in Gruppe 4, wobei der Titer von 1:640 in der KBR stark erhöht ist. (Tab.6). Über dieses, von den Ergebnissen anderer Autoren abweichende Ergebnis wird noch später (S.48) diskutiert werden.

Name	Alter	Geschlecht	Art der Behandlung	Zeit seit Eingriff		Serologie HAR	Serologie KBR
1. R.H.	26	w.	Operation	14 Mon.		-	-
2. L.Chr.	34	w.	Operation	3 Mon.		1/250	-
3. M.-B.H.	49	w.	Operation	6 1/2 J.		1/25000	1/5
4. V.E.	58	w.	Operation	21 J.	16. 6.64	1/2500	1/10
					13.11.64	1/2500	-
5. W.M.	62	w.	Operation	14 J.	2.12.63	1/25	-
					23. 9.64	1/2500	-
					20.11.64	1/250	-
6. R.J.	63	w.	Radiojod-resektion		28. 5.64	1/25	1/20
					24. 9.64	1/2500	-
7. K.Ch.	69	w.	Radiojod-resektion	20 Mon.	15. 5.64	1/250	-
					20.11.64	1/2500	-
8. K.A.	42	w.	Operation	6 J.	20. 1.64	1/250	1/5
					27. 4.64	1/2500	-
					20.11.64	1/25000	-
9. M.H.	30	w.	Operation	2 Mon.	13. 1.64	1/250	1/640
					13.11.64	1/2500	-

Tabelle 6 : Titerverläufe nach Operation oder Radiojodbehandlung

Auffallend war, daß die Diagnose Thyreoiditis bzw. Strumitis in den Gruppen mit negativen und niedrigen Antikörper-Titern insgesamt achtmal gestellt wurde. Dies steht im Widerspruch zu den gerade hier zu erwartenden positiven serologischen Befunden. Zweimal wurde dabei eine chronische Thyreoiditis bzw.Hashimoto-Struma diagnostiziert (Tab.8).

Name	Alter	Ser.-Chol. (mg%)	PBJ (Gamma%)	BSG mm	Leukozyten	Gamma-Glob. (rel.%)	AK.
1.Bl.E.	40	220	10,4	32/68	10000	13,0	KBR ±
2.W.H.	35	164		14/36		25,5	KBR 1/20

Tabelle 8: 2 Patienten mit niedrigen AK-Titern bei chronischer Thyreoiditis.

Imeersten Fall wurde die Diagnose Hashimoto-Struma vermutlich auf Grund der durchgeführten Punktion gestellt, die histologisch eine lymphocytäre Infiltration und eine beginnende Fibroblastenwucherung ergab. Der geringe Gamma-Globulinspiegel und die Leukozytose sind nicht in diesem Sinne zu verwerten. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis besteht eher die Tendenz zu leukopenischen Werten (FURR und CRILE, 1954). Auch das PBJ dürfte mit 10,4 gamma% angesichts einer diffusen lymphocytären Infiltration zu hoch sein. Nach HEIMPEL u. MÜLLER (1963) liegen die Werte im unteren Bereich der Norm. Die KBR war wegen positiver Serumkontrolle nicht verwertbar.

In dem 2. Fall mit chronischer Thyreoiditis erscheint die Diagnose trotz des niedrigen Antikörper-Titers wahrscheinlicher, da der Gamma-Globulinspiegel mit 25,5 rel% hoch liegt.

Es ist bekannt, daß in wenigen Fällen einer echten Hashimoto-Thyreoiditis die Titer niedrig (FULTHORPE und Mitarb., 1961) oder Antikörper mit den beiden herkömmlichen Tests

nicht nachweisbar sind (DONIACH, HUDSON und ROITT, 1960). In jenen Fällen wurde jedoch schon ein Antikörpernachweis mittels der technisch schwierigen Fluoreszens-Methode nach COON (BALFOUR und Mitarb., 1961) beschrieben.

In den restlichen Fällen spricht die kurze Anamnese, die schmerzhaft ausstrahlende Schwellung und der uncharakteristische Gamma-Globulin-Wert mehr für eine akute infektiöse Thyreoiditis, die nicht dem Rahmen der Immunthyreoiditiden zuzuordnen ist (BLIZZARD und Mitarb., 1959). Hier kann der serologische Befund im Zusammenhang mit den anderen Untersuchungsmethoden eine wertvolle diagnostische Hilfe sein.
Bei den Fällen, in denen der Antikörperspiegel nur eine niedrige oder mittlere Titerhöhe erreicht, kann ein differentialdiagnostischer, therapeutischer oder prognostischer Schluß angesichts der Häufigkeit dieser immunologischen Phänomene kaum gezogen werden. Bei dem begründeten Verdacht eines ausgedehnten entzündlichen Geschehens in der Schilddrüse sind hier Verlaufskontrollen unerläßlich.

Verlaufskontrollen

Bei 23 Patienten wurden Verlaufskontrollen über einen Zeitraum von mehreren Monaten durchgeführt. Hierbei zeigte sich, daß vor allem in den Gruppen mit niedrigem oder mittleren Antikörper-Titer keine wesentlichen Titeränderungen eintraten. Die von DONIACH, HUDSON und ROITT (1960) bei anderen Schilddrüsenerkrankungen mitgeteilte Beobachtung, daß das pathologisch-anatomische Substrat bei einem niedrigen oder mittleren Antikörper-Titer die fokale, disseminierte Thyreoiditis ohne Wachstumstendenz ist, gilt auch für die wachsende euthyreote Struma. 5 Patienten zeigten in den Verlaufskontrollen keine Änderung der Titerhöhe, die meisten anderen aber nur geringe Schwankungen nach oben oder unten, die bis auf wenige Fälle, die noch gesen-

dert besprochen werden, klinisch nicht manifest wurden. Es sollte ihnen auch keine allzugroße Bedeutung beigemessen werden, da es sich um Schwankungen in einem Titerbereich handelt, der nicht für primär entzündliche Veränderungen charakteristisch ist.

Bei 2 Patienten war ein deutlicher Titeranstieg (um 2 Titerstufen) zu erkennen. Weitere serologische Untersuchungen müßten hier zeigen, ob es zu einem Fortschreiten der Entzündung kommt.

Bei dem ersten Fall handelt es sich um eine 45-jährige Patientin mit druckschmerzhaft wachsendem Kropf (Abb.2).

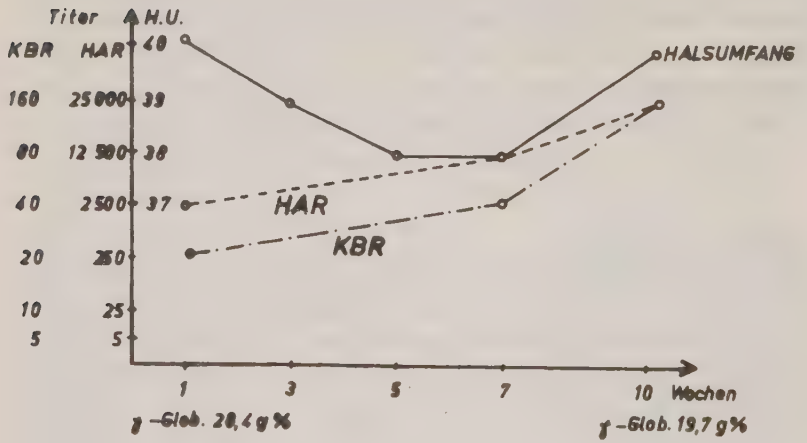

Abbildung 2: Schw. J., 45 Jahre, Strumitis, Serologische Verlaufskurve bei wachsender euthyreoter Struma

Es wäre durchaus denkbar, daß die serologischen Befunde die Entwicklung zu einer diffusen Thyreoiditis anzeigen. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß nach Diagnosestellung einer Strumitis eine antiphlogistische Behandlung angesetzt wurde. Diese Behandlung hat unter Umständen durch eine Dämpfung der Entzündungsreaktion ein weiteres Fortschreiten wenigstens vorübergehend verhindert, wie der Abfall des Gamma-Globulinspiegels vermuten ließ. In diesem Fall wird eine laufende Kontrolle des Antikörperspiegels sicher wertvolle Aussagen machen können.

Bei der Patientin K.A. wurde 1958 eine subtotale Schilddrüsenresektion durchgeführt. In den folgenden Jahren entstand allmählich ein zunehmendes Druckgefühl in dem Restorgan, bis die Diagnose einer kompensierten Schilddrüsen-Hyperplasie mit limitierter Überfunktion gestellt wurde. Serologisch wurde ein deutlicher Antikörper-Titeranstieg festgestellt.

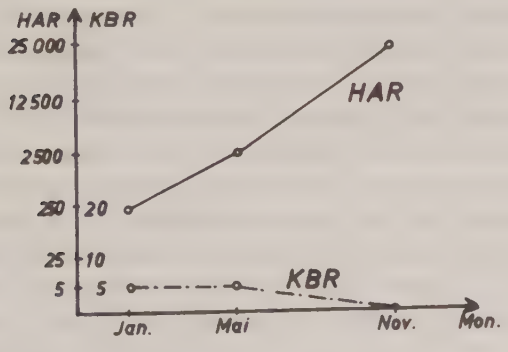

Abbildung 3: K.A., 42 Jahre. Serologische Verlaufskurve bei Recidivstruma.

Es müßte hier mit Hilfe von sorgfältigen serologischen und klinischen Nachuntersuchungen verfolgt werden, ob sich durch eine Progredienz der Entzündung nicht allmählich eine Unterfunktion entwickelt.

Die Verlaufsuntersuchungen ergaben in 3 Fällen eine deutliche Beziehung zwischen einer vermehrten Inkretion von TSH und Antikörperbefund.

Fall 1: Kl. Ch., 48 Jahre. Unter Methylthiouracil-Medikation kommt es zur Anschwellung zunächst des linken, dann des rechten Schilddrüsenlappens. Cholesterin- und PBJ-Werte sind normal. Es wurde die Diagnose Methylthiouracilstruma gestellt. Die serologische Untersuchung ergibt in der KBR einen Titer von 1:160. Nach Absetzen des Medikaments bildet sich die Schwellung rasch zurück. Bei einer serologischen Nachkontrolle 8 Monate später sind alle Titer negativ.

Fall 2: W.M., 30 Jahre. Die Patientin klagt seit längerer Zeit über immer wieder auftretende, schubweise Schwellungen in der Schilddrüse, die offensichtlich in Abhängigkeit vom monatlichen Zyklus, von grippalen Infekten und auch von Ortsveränderungen (New York, Nordsee, Griechenland) stehen. Diese Schwellungen sind anfangs mit Fieber und auch Magen-Darm-Störungen verbunden. Dazu kommt es zu einer Verlängerung der Menstruationsblutungen, verschwollenem Gesicht, vermehrtem Haarausfall und Gewichtsabnahme, dann auch zu praemenstruellen Schmerzen und zu Schmerzen in der Mamma, vermutlich durch vermehrte Prolactinausschüttung. Die serologische Untersuchung ergab Schwankungen in der Titerhöhe der Antikörper, die in gewisser Abhängigkeit von den Beschwerden und Schwellungszuständen in der Schilddrüse standen (Abb. 4).

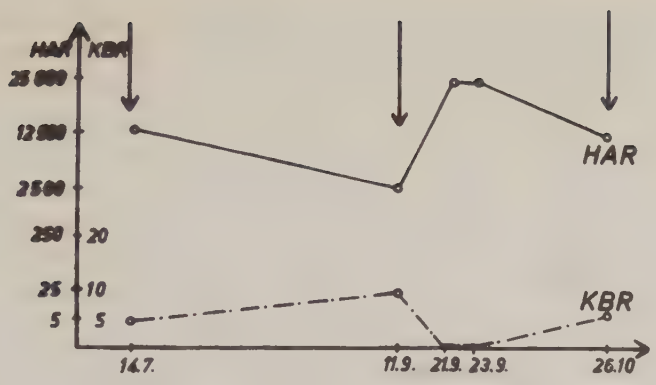

Abbildung 4: W.M., 30 Jahre. Serologische Verlaufskurve bei einer Struma mit thyreoiditischen Schüben. Die Pfeile deuten Schwellungszustände der Schilddrüse an.

Fall 3: Sch. J., 39 Jahre: Die Patientin klagt über zunehmendes Druckgefühl in der Schilddrüse, Herzklopfen, Schweißausbrüche und nächstliches Unruhegefühl. 2 serologische Untersuchungen ergaben in keinem der Tests Antikörper. Bei einer weiteren Nachkontrolle konnte 4 Monate später bei der HAR mit einem Titer von 1:2500 ein positiver Antikörperbefund festgestellt werden. Inzwischen bestand seit 3 Monaten eine Gravidität, so daß man an einen Zusammenhang zwischen dieser und dem plötzlich aufgetretenen Antikörperbefund denken muß (Abb.5).

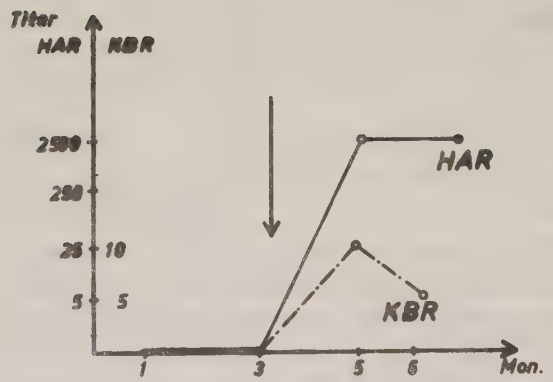

Abbildung 5: Sch. J., 39 Jahre,
Serologische Verlaufskurve nach
Eintritt einer Gravidität.

Durch die Schwangerschaft könnte es zu einer Vermehrung aller - tropen Hormone und damit auch des Thyreotropius gekommen sein.

Der Eintritt eines Ereignisses, welches die Inkretion des TSH steigert oder vermindert, scheint auch in den entsprechenden klinischen und serologischen Befunden seinen Ausdruck zu finden. Vermehrtes Strumawachstum und Zunahme der Antikörper-Titerhöhe erfolgten in den 3 berichteten Fällen wahrscheinlich durch eine gesteigerte TSH-Inkretion (S. 50).

Diskussion

Serologische Untersuchungen von 87 Patienten mit wachsenden euthyreoten Strumen ergaben in 6 Fällen hohe Thyreoglobulin- und mikrosomale Antikörpertiter, die an eine primär entzündliche Schilddrüsenerkrankung denken ließen. Die klinische Verdachtsdiagnose einer Struma lymphomatosa bestätigte sich bei 3 dieser 6 Fälle durch den serologischen

Nachweis haemagglutinierender und komplementfixierender Antikörper, bei 2 Fällen kam ein positiver Latex-Test hinzu. Kontrollen unter der Therapie ergaben lediglich bei der KBR einen Titerabfall, die HAR und der Latex-Test blieben unverändert (S. 29). Diese Beobachtung entspricht den Studien von DONIACH, HUDSON und ROITT (1960) bzw. FULTHORPE und Mitarb. (1961): Die stark empfindliche HAR bleibt im Gegensatz zur Klinik und zu den rasch abfallenden Titern bei der KBR nach längere Zeit pathologisch (S.13).

Bei den anderen 3 Fällen mit hohen Antikörper-Titern handelt es sich um wachsende euthyreote Strumen, die nach einer thyreostatischen Behandlung mit Methylthiouracil, nach einer subtotalen Lappenresektion bzw. nach einem bronchialen Infekt klinisch in Erscheinung traten. Diesen 3 Fällen ist der hochtitrige Nachweis komplementfixierender Antikörper gemeinsam, lediglich bei der Recidivstruma waren noch niedrigtitrige haemagglutinierende Antikörper nachweisbar (S. 30). Diese hohen Antikörper-Titer stehen in einer gewissen Diskrepanz zum klinischen Erscheinungsbild. Serologische Kontrollen nach wenigen Wochen bis Monaten ergaben einen völligen Rückgang komplementfixierender Antikörper. Vielleicht hat der bakterielle Bronchialinfekt bei einem dieser letzten 3 Fälle zur Exacerbation einer bisher latenten herdförmigen Thyreoiditis mit Antikörperausschwemmung geführt; dies entspräche ähnlichen Hinweisen von DONIACH, HUDSON und ROITT (1960) und HEIMPEL und MÜLLER (1963) (S.15). Auch Virusinfekte können ein immunologisches Geschehen im Sinne einer subakuten Thyreoiditis auslösen. So wurden Thyreoitiden und Antikörper im Zusammenhang mit Mumps (EYQUEM, CALMETTE und DECOURT, 1959), mit Masern (CANDEL, 1946) und mit infektiöser Mononucleose (MONSONYI und RUSVAI, 1961) gefunden. Eine Thyreoiditis trat auch bei der Patientin W.G. (S. 27) im Anschluß an eine unspezifische Lymphadenitis colli auf; es wurde ein Titer von 1:2500 bei der HAR festgestellt. Zwei 3 Monate früher durch-

geführte serologische Untersuchungen waren bemerkenswerterweise negativ.

Eine Erklärung für die Titerdiskrepanz - niedrige oder negative Werte bei der HAR, hohe bei der KBR - ist schwer zu geben. Dagegen läßt sich der rasche Titerabfall bei der KBR innerhalb weniger Monate mit einer nur kurzzeitigen Phasenverschiebung der Serologie zum klinischen Bild erklären (FULTHORPE und Mitarb., 1961). Die therapeutisch induzierte Rückbildung der Schilddrüsenschwellung führte möglicherweise zu einem Ausschüttungsstop antigener Substanzen, so daß die weitere Bildung neuer komplementfixierender Antikörper sistierte, während die noch zirkulierenden zurückgehen. Vielleicht ist es möglich, die Therapie und deren Erfolg bei einer "Immunthyreoiditis" anhand des Titers komplementfixierender Antikörper abzulesen. Einschränkend ist jedoch nochmals zu sagen, daß komplementbindende Antikörper sich nur bei 32 % der untersuchten Patienten nachweisen ließen (S. 33).

Der hochtitrige Antikörpernachweis bei einem Fall nach subtotaler Schilddrüsenresektion war von der klinischen Betrachtung her nicht erwartet worden. Es ist allerdings bekannt, daß nach operativen oder radioaktiven Resektionen vorübergehend Antikörper auftreten können (WITEBSKY, ROSE und SHULMAN, 1958, HJORT, 1961; MEIGEN, ROTHER und MERTZ, 1964), jedoch wurde bisher nur von niedrigen Titern meist bei der HAR berichtet. Der in der Mehrzahl der Fälle negative Befund wurde auf zu kleine, nur wenige Tage zirkulierende und daher wohl zur Autosensibilisierung nicht ausreichende Antigenmengen zurückgeführt (HEIMPEL u. MÜLLER, 1963). Die Erklärung, daß allein das durch den Eingriff frei gewordene Antigen den stark erhöhten Antikörper-Titer hervorgerufen hat, dürfte also nicht genügen.

Antikörper wurden in unseren Untersuchungen in 8 von insgesamt 9 Fällen wachsender Recidivstrumen nachgewiesen,

und zwar 6-mal postoperativ, 2-mal nach Radiojodbehandlung; der Eingriff lag teilweise schon Jahre zurück (S.39). Diese Ergebnisse stehen in gewissem Widerspruch zu Berichten anderer Autoren, die Antikörper nur in wesentlich geringerer Zahl und nur vorübergehend sahen. MEIGEN, ROTHER und MERTZ (1964) fanden nach operativer Behandlung nur in 3 von 11 Fällen, bei Radiojodbehandlung in 4 von 14 Fällen Antikörper. Allerdings hat es sich bei unserem Krankengut um Patienten mit wachsenden euthyreoten Strumen gehandelt. Dieses Wachstum kann als Folge einer vermehrten TSH-Inkretion, die durch den verminderten Hormonblutspiegel in der Peripherie nach Resektion zustande kommt, aufgefaßt werden. Auch bei der Struma nach Methylthiouracil, das die Wirkung des sekretorischen TSH-Faktors auf die Enzymsysteme der Schilddrüse inhibiert, wird die Schilddrüse zu einem vermehrten Wachstum stimuliert, da der proliferierende Faktor des TSH durch den erniedrigten Hormonspiegel im Blut gegenregulatorisch erhöht wird (PITT-RIVERS, TROTTER, 1964).

Berichte über subakute Thyreoitiden nach thyreostatischer Behandlung stammen von Bassalleck (1951), sowie von BASSI, LEPPIN und LODENKÄMPER (1960), ohne daß jedoch das serologische Verhalten bei "thyreostatischen Thyreoitiden verfolgt worden wäre.

Man kann sich die Entstehung der lymphocytären Infiltrationen in der Schilddrüse, die mit entsprechenden Antikörperbefunden parallel gehen (S.12) vielleicht über einen proliferationsfördernen Faktor des TSH im Sinne einer Follikelsprossung vorstellen. Durch Druck- und Zugkräfte kann es dabei zu lokalen Läsionen von überaktiven Acini und zum Austritt des Thyreoglobulins in die Interzellulärlücken kommen. Das in den Kreislauf gelangte Thyreoglobulin wirkt für den Organismus "körperfremd" (S.1).

Die therapeutisch induzierte Bremsung der gesteigerten TSH-Ausschüttung führt zu keiner weiteren Antigenfreisetzung

und damit auch zu keiner Antikörperneubildung, wie der rasche Abfall der komplementbindenden Antikörper in den 3 zuletzt diskutierten Fällen zeigte.

In den eigenen Untersuchungen, wie auch bei anderen Autoren wird deutlich, daß postklimakterische Frauen in einem wesentlich höheren Prozentsatz als geschlechtsreife Frauen und Männer nachweisbare Antikörper und lymphocytäre Infiltrationen in der Schilddrüse haben (s. 11). Möglicherweise ist eine veränderte TSH-Inkretion nach dem Klimakterium dafür auslösende Ursache.

In den Verlaufskontrollen (S.44) wurden .. 2 Fälle beobachtet, die ebenfalls Zusammenhänge zwischen veränderter TSH-Inkretion und Antikörpernachweis vermuten lassen. In einem Fall traten Schwellungsänderungen der Schilddrüse mit entsprechenden Titerverschiebungen in deutlicher Abhängigkeit vom Menstruationszyklus in Erscheinung, im anderen Fall wurde ein vorher negativer Antikörperbefund 4 Monate nach Eintritt einer Schwangerschaft plötzlich positiv.

In der Literatur finden sich wenige Hinweise, die dem TSH bei der Entstehung der Thyreoiditis unter Vernachlässigung der Serologie eine ursächliche Rolle zu messen. BASTENIE (1937) beobachtete im Tierexperiment beim Meerschweinchen lymphocytäre Schilddrüseninfiltrate nach Gabe von Hypophysenextrakten, HELLWIG (1938) erklärte die Veränderungen bei der Hashimoto-Thyreoiditis als Ausdruck einer Erschöpfungsatrophie im Anschluß an eine Überstimulation durch TSH. CHEBOKY, DREESE und HELLWIG (1951) glaubten aus histologischen Befunden Hinweise auf eine Kolloidveränderung infolge der gesteigerten TSH-Stimulation entnehmen zu können. PARMLEY und HELLWIG (1946) machten unter Berücksichtigung der Alters- und Geschlechtsverteilung eine primäre Dysfunktions der Ovarien für die hypothetische Überfunktion der Hypophyse verantwortlich. JANOWSKI, MARTER,

WEIGLE, BORECKY und MOSES (1960) sahen nach der Gabe von zweimal 10 Einheiten TSH bei Gefängnisinsassen in 10 von 30 Fällen eine Thyreoiditis (vermutlich subakute Form), konnten aber keine Schilddrüsenantikörper finden, da das Interval bis zur serologischen Untersuchung nicht für die Bildung größerer Mengen von Antikörpern ausreichte, so daß diesen Untersuchungen keine große Beweiskraft zukommt. STATLAND, WASSERMAN und VICKERY (1951) sowie LINDSAY, DAILEY, FRIEDLANDER, YEE u. SOLEY (1952) konnten dagegen bei ihren Thyreoiditispatienten niemals Zeichen einer vermehrten TSH-Produktion beobachten.

Für Zusammenhänge zwischen TSH-Inkretion und Antikörperbildung spricht weiter die Beobachtung, daß etwa 10% aller Hyperthyreosen, meist mit schweren Augensymptomen, einen sehr hohen Antikörper-Titer, oft in gleicher Höhe wie bei Hashimoto-Strumen, haben (HALES, MYHILL, RUNDLE, MACKAY und PERRY, 1961; DONIACH und ROITT, 1961). Nun wird von FREYSCHMIDT (1964) die Zahl sekundärer Hyperthyreosen, die auf Grund diencephaler Störungen zu einer gesteigerten TSH-Inkretion führen, die ihrerseits die Funktionsstörung der Schilddrüse unterhält (SCHITTENHELM, 1941; VEIL und STURM, 1946) ebenfalls mit 10 % angegeben. Man kann sicher annehmen, daß die 10 % der Hyperthyreosen mit stark erhöhten Antikörper-Titern mit jenen 10% zusammenfallen, die FREYSCHMIDT ohne Berücksichtigung serologischer Befunde als sekundäre Hyperthyreosen bezeichnet. Damit wäre bewiesen, daß die zur sekundären Hyperthyreose führende gesteigerte TSH-Inkretion immunologische Entzündungsreaktionen größeren Ausmaßes in der Schilddrüse auslösen kann. Der hohe Antikörper-Titer bei sekundären Hyperthyreosen u. in dem selbst beobachteten Fall einer Recidivstruma dürfte allein durch den langanhaltenden, gesteigerten Reiz der TSH auf die Schilddrüse zu erklären sein, ohne daß der Mechanismus einer bakteriellen oder viralen Infektion zur Erklärung herangezogen werden muß. Es mag an der mengenmäßig niedrigeren und vor allem nicht dauerhaft gesteigerten TSH-Inkretion liegen, daß der Titer in den meisten anderen Fällen dagegen niedriger ausfällt.

Die gesteigerte TSH-Inkretion könnte dann auch die Erklärung liefern, weshalb sich die untersuchte Hauptgruppe

nicht nur prozentual, sondern auch bezüglich der Höhe des Antikörperspiegels von der Kontrollgruppe der nicht wachsenden euthyreoten Strumen unterscheidet.

Wenn man auch eine gesteigerte TSH-Inkretion keinesfalls als alleinige Ursache für das Auftreten von Antikörpern bei Immunthyreoitiden ansehen kann, so wird man doch nach Ausschluß exogener Ursachen (S. 1, S.46) bei der herdförmigen, blanden Thyreoiditis, die in den eigenen Untersuchungen bei 56,3 % der Patienten mit wachsender euthyreoter Struma gesehen wurde, eine gesteigerte, wachstumsauslösende TSH-Inkretion als Entzündungsursache mit entsprechendem Antikörperbefund ansehen können .

Zusammenfassung

1) Die Seren von 87 Patienten mit der klinischen Diagnose der wachsenden euthyreoten Struma wurden mit der passiven Haemagglutinationsreaktion, der Komplementbindungsreaktion und dem weniger empfindlichen Latex-Test auf das Vorhandensein von Schilddrüsen-Autoantikörpern untersucht.
Dieser Hauptgruppe stand eine Kontrollgruppe mit 40 Kranken gegenüber, die eine euthyreote Struma ohne Wachstumstendenz aufwiesen.

2) In der Hauptgruppe (wachsende euthyreote Struma) wurden in 49 Fällen (56,4%) Schilddrüsen-Autoantikörper entweder mit der HAR, mit der KBR oder gleichzeitig mit beiden Untersuchungsmethoden nachgewiesen.

3) In der Kontrollgruppe (nicht wachsende euthyreote Struma) wurden in 14 Fällen (35%) Autoantikörper mit einer der beiden oder gleichzeitig mit beiden Untersuchungsmethoden nachgewiesen, wobei jedoch der Antikörper-Titer deutlich niedriger lag.

4) Die Serologie kann zur klinischen Abklärung der Wachstumsursachen einer euthyreoten Struma nur teilweise herangezogen werden. Diagnostisch beweisend sind jedoch sehr hohe Antikörper-Titer, bei der HAR über 1:25000, bei der KBR über 1:80. Diese sind Zeichen entzündlicher Veränderungen mit diffuser lymphocytärer Infiltration in der Struma. Die Serologie ist weiterhin dann ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, wenn mit negativen Antikörperbefunden ein immunologisches Geschehen zum Ausschluß gebracht werden kann; dies war bei 38 Patienten (43,7%) der Fall. Schwierig bleibt die Frage zu beantworten, inwieweit Antikörper, die eine niedrige oder mittlere Titerhöhe erreichen und damit eine blande, fokale Thyreoiditis anzeigen, diagnostisch von Wert sein können. In fast der Hälfte der Fälle (49,3%) wurde diese für die fokale Thyreoiditis charakteristische niedrige oder mittlere Titerhöhe erreicht. Die durchgeführten Verlaufsuntersuchungen ließen mit Ausnahme von 2 Fällen keine Tendenz zu einem Fortschreiten der entzündlichen Veränderungen erkennen. Dies steht im Einklang mit der Hypothese, daß den Autoantikörpern im Verlauf einer Entzündung nur eine sekundäre Bedeutung zukommt. Sie zeigen den Grad der Entzündungen an, fördern sie jedoch nicht weiter. Man wird also in diesen Fällen die Serologie hinsichtlich Diagnose, Therapie und Prognose nur sehr bedingt und nur zusammen mit anderen Labormethoden bewerten können. Eine Ausnahme bilden jene Fälle, in denen parallel zum Strumawachstum ein deutlicher Titeranstieg zu erkennen ist. Hier werden weitere serologische Verlaufskontrollen notwendig sein.

5) Bei einigen Patienten wurden Zusammenhänge zwischen plötzlich gesteigerter TSH-Inkretion und darauf eintretendem positiven Antikörperbefund festgestellt. Diese Tatsache sowie die deutlichen zahlenmäßigen Unterschiede von Haupt- und Kontrollgruppe lassen eine ursächliche Beteiligung des

Thyreotropins an der Genese der blanden, herdförmigen Thyreoiditis mit entsprechendem serologischen Befund vermuten. Es ist anzunehmen, daß die Mehrzahl der wachsenden Strumen unter einer gesteigerten TSH-Inkretion stand, die dann sekundär zu fokalen Läsionen und lymphocytären Infiltraten führte.

6) Die serologischen Untersuchungen bestätigte die bereits klinisch bekannte Tatsache des Überwiegens des weiblichen Geschlechts zwischen 40 und 70 Jahren. Erhöhte Antikörpertiter fielen in den meisten Fällen auf diese Patientengruppe. Möglicherweise kommt es mit der klimakterischen Umstellung zu einer veränderten TSH-Inkretion. Dafür spricht auch der häufige Antikörpernachweis bei schilddrüsengesunden, klimakterischen Frauen.

Literatur

Balfour, B.M., D. Doniach, I.M. Roitt and KG. Couchman: Fluorescent antibody studies in human thyroiditis to an antigen of the thyroid colloid distinct from thyroglobulin. Brit. J. exp. Path. 42, 307 (1961)

Bansi, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse. In Handb. inn. Med. Bd. VIII, S. 815 ff. 1955, Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelb.

" " Hypothyreosen,-Strumen,-Thyreoiditiden. Verh. dtsch.Ges. inn. Med. 1961, 103

" " W. Leppin und H. Lodenkämper: Die entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 85, 693 (1960).

Ballalleck,H.:Zur Klinik und Behandlung der akuten Schilddrüsenentzündung. Dtsch. med.Wschr. 76, 464 (1951).

Bastenie,P.: Etude anatomo-clinique et expérimentale des inflammations chroniques et scléroses du corps thyroide. Arch. int. Méd. exp. 12, 1 (1937).

Belyavin,G.and W.R. Trotter: Investigations of thyroid antigens reacting with Hashimoto sera. Evidence for an antigen other than thyroglobulin. Lancet 1959 I, 648.

Blizzard,R.M., S.I. Hamwi, T.G. Skillman and W.F. Wheeler: Thyroglobulin Antibodies in Multiple Thyroid Diseases. New. Engl. J. Med. 260, 112 (1959).

Boyden, S.V.:The adsorption of proteins on erythrocytes treatet with tannic acid and subsequent haemagglutination by antiprotein sera. J. Exp. Med. 93, 107 (1951)

Candel, E.: Acute non specific thyroiditis following measles. U.S. Nav. Med. Bull. 46, 1109(1946)

Chesky, V.F., W.C. Dreese and C.A. Hellwig: Chronic thyroiditis. Surg. Gynec. Obstet. 93, 575 (1951).

Clausen, J.J.:Experimental production of struma lymphomatosa. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 83, 835 (1953).

Cruickshank,B.: Diskussionsbemerkung in: Immunopathologie, 1. Internat. Symposium Basel/Seligberg 1958, herausgegeben v. Grabar P. und P. Miescher S. 181 Basel/Stuttgart: Schwabe 1958

Danowski, T.S., F.M. Matter, W.O. Weigle, D.C. Borecky and C. Moses: Thyroiditis following administration of thyroid stimulating hormone. J. clin. Endocr. 2o, 1521 (196o).

Doniach, D., R.V. Hudson and I.M. Roitt: Human autoimmune thyroiditis: Clinical studies. Brit. med. J. 6, 365 (196o)

" " " Diagnostik aspects of lymphadenoid goitre. Proc. Roy. Soc. Med. 5o, 946 (1957 a)

Doniach, D. and I.M. Roitt: Auto-immunity in Hashimotos disease and its implications. J. clin. Endocr. 17, 1293 (1957 b)

" " In Gardner Hill ed. Modern trends in endocrinology, p. 278. Butterworth, London (1961).

Eyquem, A. Calmette, C. et J. Decourt: Etude immunologique d'un goitre de Hashimoto consécutif à une thyroidite ourlienne. Rev. franc. Et. clin. biol. 4, (1959)

Fulthorpe, A.J., I.M. Roitt, D. Doniach and K. Couchman: A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin autoantibodies and its clinical applications. J. clin. Path. 14, 654 (1961)

Freyschmidt, P.: Funktionsgerechte Schilddrüsenbehandlung unter besonderer Berücksichtigung des Hyperthyreoids. Berlin, Med. Hab.-Schr. 1963

" Persönliche Mitteilung vom Dez. 1964

Furr, W.E. and G. Crile: Struma lymphomatosa, clinical manifestations and response to therapy. J. clin. Endocr. 14, 79 (1954)

Goudie, R.B., J.R. Anderson and K.G. Gray: Complement fixing antithyroid antibodies in hospital patients with asymptomatic thyroid lesions J. Path. Bact. 77, 329 (1959 a)

" " " Non-precipitating antithyroglobulin studied by the Ouchterlony technique. Immunology 2, 3o9 (1959 b)

Hales, I.B., Myhill. I.F. Rundle, J.R. Mackay and B. Perry: Relation of eye signs in Grave's disease to circulating antibodies to thyroglobulin. Lancet 1961 I, 648

Hashimoto, H.: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) Arch. klin. Chir. 97, 219 (1912)

Heimpel, H. u. W. Müller: Die Immunthyreoiditis. Erg. inn Med. u. Kinderhk. 19: 380 (1963)

Hellwig, C.A.: Lymphadenoid goitre. Arch. Path. (Chicago) 25, 838 (1938)

Hill, C.W.: Thyroglobulin antibodies in 1297 patients without thyroid disease. Brit. med. J. 1961, 1793

Kiratsuma, R., K. Engel and D. Pressman: Tetramethylrhodamin as immuno-histochemical fluorescent label in the study of chronic thyroiditis. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 97, 611 (1958)

Kjort, T.: Determination of serum-thyroglobulin by a hemagglutination inhabitiontest. Lancet 1961 I, 1262

" " , E.F. Morgensen: Thyroid autoantibodies. Acta med scand. 171, 289 (1962).

Holborow, E.J., P.C. Brown, J.M. Roitt and D. Doniach: Cytoplasmatic localisation of "complement-fixing" autoantigen in human thyroid epithelium. Brit. J. exp. Path. 40, 583 (1959)

Horst, W.: Klinische Radiodiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. In: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, 786-950, Thieme, Stuttgart 1959

Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957, 235

Lindsay, S., J. Friedlander, G. Lee and M. Soley: Chronic Bayley, N. E. thyroiditis: A. clinical and pathological study of 354 patients. J. clin. Endocr. 12, 1978 (1952)

Mackay, J.R. and B. Perry: Aust. Ann. Med. 9, 84 (1960) zit. nach Hales, Myhill, Runde, Mackay u. Perry (1961)

Meigen, B. K. Rother u. D.P. Mertz: Klinische Untersuchungen über Autoantikörper gegen Thyroglobulin, Klin. Wschr. 42, 267 (1964)

Mosonyi, L. u. A. Rusvai: Subakute Thyreoiditis als Komplikation der infektiösen Mononukleose. Z. ges. inn. Med. 16, 798 (1961)

Müller, H. Heimpel u. H. Intorp: Die klinische Bedeutung des Thyreoglobulin-Latextests. Med. Welt 10, 494 (1964)

Owen, S.G. and G.A. Smart: Thyroid antibodies in myxoedema Lancet 1958 II, 1034

Parmley, C.C. and C.A. Hellwig: Lymphadenoid goitre: Its differentiation from chronic thyroiditis. Arch. Surg. (Chicago) 53, 190 (1946)

Pitt-Rivers, R. and W.R. Trotter: The thyroid gland. London Butterworth 1964

Roitt I.M. and D. Doniach: Human auto-immune thyroiditis, serological studies. Lancet 1958 II, 1027.

Roitt, I.M. and D. Doniach: Thyroid auto-immunity. Brit. med. Bull 16, 152 (1960)

" " and P.N. Campbell: The nature of the gamma-globulins in lymphadenoid goitre. Biochem. J. 64, 54 (1956)

" " " The nature of the thyroid auto-antibodies present in patients with Hashimotos thyroiditis. Biochem. J. 69, 248 (1958)

" " " and R.F. Hudson: Autoantibodies in Hashimotos disease (lymphadenoid goitre). Lancet 1956 II, 820

Skillern, P.G. and L.A. Lewis: Fractionated plasma values in subacute thyreiditis. J. clin. Endocr. 18, 1407 (1958).

Statland, H., M.M. Wasserman and L.A. Vickery: Struma lymphomatosa (Hashimoto struma), review of 51 cases with discussion of endocrinologic aspects. Arch. int. Med. 88, 659 (1951)

Stavitsky, A.B.: Micromethods for the study of proteine and antibodies. I. Procedure and general applications of hemagglutination and hemagglutination-inhibition reactions with tannic acid and protein-treatet red blood cells. J. Immunol. 72, 360 (1954)

Schittenhelm, A.: Kritische Bewertung der Hormontherapie (Sitzungsbericht der Berl. Med. Ges.) Klin. Wschr. 1941, 1037.

Trotter, W.R., G. Belyavin and A. Waddams: Precipitating and complement-fixing antibodies in Hashimotos disease Proc. roy. Soc. Med. 50, 961 (1957)

Veil W.W. und A. Sturm: Pathologie des Stammhirns. Fischer 2. Auf. Jena 1946

Witebsky, E.: Experimental evidence for the role of auto-immunication in chronic thyroiditis Proc. roy. Soc. Med. 50, 955 (1957)

", J.R. Paine and N.R. Rose: Clinical significance of sensitization of thyroglobulin. In: Immunopathologie I. Internationales Symposium Basel/Seelisburg 1958, herausg. von Grabar P. u. P. Miescher S. 162. Basel/Stuttgart: Schwabe 1959

Witebsky E. and N.R. Rose: Studies on organ specifity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit. J. Immunol. 76, 408 (1956)

" " , J.R. Paine and R.W. Egan: Thyroid specific autoantibodies. Ann. N.Y. Acad. Sci. 69, 664 (1957)

" " and S. Shulman: The antibody nature of the thyroiditis and the role of thyroglobulin in the reaction. Lancet 1958 I, 808.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. M i c h e l danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Arbeit. Mein Dank gebührt auch Herrn Priv. Doz. Dr. P. F r e y s c h m i d t für die Hilfe bei der Auswahl der Patienten und bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Lebenslauf

Am 16. 11. 1939 wurde ich in Stuttgart als Sohn des Regierungsbaumeisters Erwin Hiller und seiner Ehefrau Ruth geb. Lohmann geboren. In Stuttgart besuchte ich die Volksschule und später das humanistische Karls-Gymnasium, wo ich im Februar 1959 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1959/60 begann ich in Tübingen mit dem Medizinstudium, das ich im Sommer 1961 in Berlin fortsetzte. Im April 1962 legte ich hier mein Physikum ab. Außer dem ersten klinischen Semester in Hamburg studierte ich bis zu meinem Staatsexamen, das ich am 8. Oktober 1965 beendete, an der Freien Universität Berlin. Im Wintersemester 1963/64 begann ich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Michel mit meiner Promotion über die Immunologie wachsender euthyreoter Strumen. Seit 1. November 1965 arbeite ich als Medizinalassistent im Städt. Krankenhaus Neukölln.